

**Université Victor Segalen Bordeaux 2**

Année 2005

Thèse n°1297

**THESE**

pour le

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2**

**Mention : Sciences Biologiques et Médicales**

Option : Epidémiologie et Intervention en Santé Publique

**Présentée et soutenue publiquement**

Le 20 décembre 2005

par

**Renaud BECQUET**

Né le 18 mars 1979 à Coutances

**Prévention de la transmission du VIH par l'allaitement maternel  
à Abidjan en Côte d'Ivoire**

*Le projet ANRS 1201/1202 Ditrane Plus*

**Membres du jury**

Monsieur Roger Salamon, Professeur, Bordeaux, France	Président
Monsieur Michel Cot, Directeur de Recherche, Paris, France	Rapporteur
Monsieur Philippe Lepage, Professeur, Bruxelles, Belgique	Rapporteur
Madame Patricia Fassinou, Docteur, Abidjan, Côte d'Ivoire	Examinatrice
Monsieur François Dabis, Professeur, Bordeaux, France	Membre invité
Madame Valériane Leroy, Directrice de Recherche, Bordeaux, France	Directrice

A Micheline et Denis, mes chers parents.

*"The probability of success is difficult to estimate, but if we never search, the chance of success is zero"*  
G. Cocconi, 1959

# Remerciements

---

## **A Monsieur le Professeur Roger Salamon**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Unité INSERM 593, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France*

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Je vous suis très reconnaissant de la confiance que vous m'avez accordée. La formation théorique que j'ai reçue dans votre institut couplée à la formation à la recherche au cours de cette thèse m'ont beaucoup apporté, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Trouvez ici le témoignage de ma gratitude.

## **A Monsieur le Docteur Michel Cot**

*Directeur de Recherche*

*Unité IRD R010, Université de pharmacie Paris 5, Paris, France*

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger ce travail. Votre expérience de la recherche en Afrique dans le champ de la santé de la mère et de l'enfant me fournira assurément des éléments pour améliorer ma réflexion. Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

## **A Monsieur le Professeur Philippe Lepage**

*Professeur des Universités - Chef de service hospitalier*

*Service de pédiatrie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles, Belgique*

J'ai beaucoup d'admiration pour vos travaux dans le domaine de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique, en particulier au Rwanda. Votre connaissance dans ce domaine apportera un jugement original pour l'évaluation de ce travail. Je vous suis vivement reconnaissant d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

**A Madame le Docteur Patricia Fassinou**

*Pédiatre*

*Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire*

J'ai une grande admiration pour le combat de tous les jours que tu mènes à Abidjan contre le SIDA en prenant en charge les enfants infectés par le VIH. J'ai pu également apprécier à chaque rencontre tes qualités humaines. J'espère que tu trouveras ce travail digne d'attention, et je serai très heureux de prendre connaissance de tes commentaires qui m'aideront à progresser. Je suis très honoré de te compter parmi mes juges.

**A Monsieur le Professeur François Dabis**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Unité INSERM 593, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France*

Les réunions bibliographiques mensuelles que tu animes avec dynamisme m'ont beaucoup appris, et ce fut un véritable plaisir d'y participer en ta compagnie au cours de ces dernières années. Je te suis également reconnaissant de tes encouragements et tes conseils au sujet de mon travail. Je suis très honoré de te compter parmi les membres de ce jury.

**A Madame le Docteur Valériane Leroy**

*Directrice de Recherche*

*Unité INSERM 593, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France*

Ce fut un véritable bonheur de réaliser ce travail sous ta direction. Je te remercie pour la confiance que tu m'accordes, pour ton dynamique soutien de tous les jours, et pour le savoir que tu me transmets. J'apprécie beaucoup ta vision de la recherche en épidémiologie et en santé publique. Par-dessus tout, je loue ton intégrité. Ta passion et ta joie de vivre sont contagieuses, et font que c'est un véritable plaisir d'apprendre en ta compagnie. Merci pour tout Valériane.

**Mes remerciements les plus sincères et les plus chaleureux s'adressent aussi à la merveilleuse équipe du projet Ditrane Plus à Abidjan.**

Ce travail a pu être réalisé grâce à votre formidable passion et votre conscience professionnelle de tous les jours, malgré les difficultés que vous traversez à Abidjan. Je tiens à remercier tout particulièrement les personnes suivantes.

Didier Kristoli Koumavi Ekouevi. Merci, cher KKE, pour ton accueil des plus chaleureux à chacune de mes missions à Abidjan. Merci de m'avoir fait découvrir la vie à Abidjan, le "*yovo vi a*" t'en est très reconnaissant. C'est un grand plaisir que de travailler en ta compagnie. Merci pour tes nombreux conseils qui m'aident à avancer dans mon travail. Merci pour ta mine boudeuse qui me fait beaucoup rire. Avec toute mon amitié.

Ida Viho. J'ai une très grande admiration pour le travail fabuleux que tu entreprends. Merci pour ton accueil avec le sourire, merci pour tes conseils, merci pour tout ce que tu m'apprends tant scientifiquement qu'humainement. Merci pour délicieux avocats-crevettes et pour les festins improvisés que tu organisais sur les sites le midi quand mon estomac criait famine. Ta patience, ta passion et ta gentillesse sont un exemple pour moi. Chère Tata, je suis très fier d'être ton neveu blanc.

Laurence Bequet. Je suis subjugué par ta passion et ton dynamisme. Les longues et passionnantes discussions que nous avons eu au sujet de ce projet de recherche qui nous tient tant à cœur, et au sujet de l'extrapolation des résultats de notre recherche m'ont beaucoup apporté. Je garde également un très bon souvenir des moments passés ensemble.

Suzanne Kouadio et Zenica Goulheon. Vous êtes les fées diététiciennes du projet Ditrane Plus, vous avez réalisé un travail formidable avec dynamisme et toujours dans la bonne humeur. Merci d'avoir passé de longs moments pour me transmettre votre savoir sur la nutrition du nourrisson en Afrique.

Merci à tous les autres membres de l'étude. Un merci spécial à Katia, François R, Besigin, Sam, Hassan, Gédéon, Clarisse, Nacoumba, Toure, Ayékoé, Angèle, Brigitte, Bernadette, Lydie, Thérèse, Hélène, Hermann, Annabel, Annick, Gérard, Koné, Bertin, Maryame, Alphonse, Mamie... Et une pensée pour Pierrette.

Merci tout particulièrement au Professeur Timite-Konan pour votre investissement, votre soutien et votre disponibilité. Merci également aux Professeurs N'Dri-Yoman et Welffens-Ekra.

Merci à l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida pour avoir financé l'étude Ditrane Plus. Merci à Sidaction pour avoir financé l'étude ARVAM-CI. Merci à AIDES PACA et Sidaction pour avoir organisé en septembre 2004 à Marseille la Sixième université d'été des jeunes chercheurs sur le VIH/SIDA, et pour m'avoir donné l'opportunité d'y participer.

**Un grand merci aux amis et collègues de l'ISPED qui contribuent au fait que c'est toujours un plaisir de venir y travailler.**

Un coucou-merci aux colocataires, avec qui je partage le bureau, bureau où nous sommes finalement tous un peu sots. A commencer par les permanents : la délicieuse Charlotte, la délurée Delphine et le plus sot parmi les sots Eric. Et à ceux de passage, Djoanna, Noelly, Marc-Arthur et Albert.

Toute ma reconnaissance aux anciens profs de maîtrise et de DEA. Un immense merci à Marthe-Aline, tu m'as beaucoup appris, je te dois beaucoup. Tu es une professeur fabuleuse qui sait transmettre un savoir, et même plus encore. Un grand merci également à Rachid pour vos cours essentiels et formateurs. Merci enfin tout particulièrement à Sophie P, Valérie K, Pierre, Alioum, Mathieu, Frantz.

Un très grand merci à Evelyne et Coralie, nos bibliothécaires préférées.

Un très grand merci à Marie-Pierre, pour l'organisation des missions et de notre travail de tous les jours, pour ta légendaire mousse au chocolat, et pour ta bonne humeur communicatrice.

Merci à Xavier. Cher Professeur, j'aime discuter avec toi, écouter tes conseils et entendre ton point de vue sur la vie. J'aime ta vision respectueuse de la recherche.

Merci à Marianne. C'est un plaisir de préparer des cours en ta compagnie. J'apprécie beaucoup ta vision de l'enseignement.

Merci à Sophie, Cécile et Gaëlle, relectrices de choc et de charme de cette thèse, pour vos conseils avisés.

Merci enfin à celles et ceux avec qui il est toujours agréable de discuter et rire. Valériane, Gaëlle, Cécile, Charlotte, Eric, Delphine, Sandy, Sophie K, Djoanna, Barbara, Pascale, Paule, Marie-Pierre, Orane, Freddy, Dominique, Nadia, Hélène, Françoise, Nicolas, Luc, Isabelle, Pierre, Marthe-Aline, Valérie K, Valérie N, Marie-Christine, Patrick, Sylvie, Pascale, Fidéline, Rodolphe, Anne, Annick...

**Et un très gros merci baveux à celles et ceux qui comptent beaucoup pour moi.**

Denis et Micheline. Merci pour votre amour, votre soutien de tous les jours, vos conseils riches et avisés. Merci pour votre joie de vivre et votre folie. Merci pour tout ce que vous m'apprenez. Votre vision du savoir et de la culture constitue un modèle pour moi.

Sophie, Miss Pimpante, Miss Plus, TWH, belle Cirene... autant de surnoms qui te vont à ravir. C'est un plaisir de passer du temps en ta compagnie, qu'est ce qu'on rigole (qu'est ce qu'on est sot surtout, d'ailleurs le plus sot des deux, c'est...). Nos soirées et nos virées sont mémorables. Quand on est parti pour rire, c'est pour 24 heures et pas besoin de se cacher derrière des alias. Je loue ton engagement, ton intégrité et ta passion dans tout ce que tu entreprends. Merci d'être là.

Delphine Troufignette, si loin dans ta Yaute adulée, mais si près de moi pourtant. C'est toujours un plaisir de papoter des heures avec toi, sous le soleil. Tantôt musicienne, tantôt randonneuse, mais toujours un peu folle.

Gaëlle, Mimi Cracra si mignonne. Nous réalisons de concert notre parcours sur la voie de la formation en santé publique, et c'est extrêmement agréable. Et puis, qu'est ce qu'on rigole quand même, c'est chouette. A chaque jour, son histoire, sa sottise et son éclat de rire. Merci d'être là, merci pour tout.



Eric, Mr Néwik, Mr Fleur-Bleue. Tu es un poète devant l'éternel. Et tu me fais beaucoup rire. C'est un vrai plaisir de passer du temps avec toi, car non content d'être drôle, tu es également apaisant. Merci pour tout.

Cécile dotée d'un patronyme aux essences si sonores. Tu es tendre, douce, et complètement folle. Je passe toujours de très bons moments en ta compagnie. J'aime bien quand tu nous emmène dans ton monde chatoyant et joyeux. Merci pour tout.

Charlotte, pour tes surnoms je ne sais pas si j'ai le droit de les écrire à cause de la loi Evin. Toujours est-il que ton intégrité et ta gentillesse sont un modèle pour moi. Tu es toujours de bons conseils. Et puis tu es très drôle également. J'espère que tu m'offriras un coup à boire (et que tu ne boiras pas mon verre).

Merci tout court mais merci sincère à vous aussi que j'adore : François G, François B, Aurélien, Marianne et Alex (eh oui, maintenant que c'est officiel, vous êtes indissociables), Marion, Chonchon, Bruno, Jonathan, Nicolas, Charles, Sylvain, Amélie, Nicolas, Juliette, Aurélie, Delphine (encore une), et bien sûr Martine même si je n'en connais aucune, mais ce prénom me fait toujours rire, alors rions !

Pour clore ces remerciements, je tenais enfin à remercier le ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et des Technologies pour m'avoir financé pendant trois ans par le biais d'une allocation de recherche et d'un poste de moniteur de l'enseignement supérieur. Ce système offre l'opportunité de réaliser une thèse dans de bonnes conditions matérielles et avec une certaine reconnaissance. Pourvu que ce système perdure. On pourrait cependant rêver qu'un tel système débouche plus facilement et pour plus de monde sur un après constructif et heureux dans le monde de la recherche. Alors continuons à nous battre pour que la recherche soit perçue comme une véritable priorité...

## Résumé

---

La transmission mère-enfant du VIH peut survenir pendant la grossesse, au moment de l'accouchement, et en postnatal du fait de la pratique d'un allaitement maternel. Des régimes courts d'antirétroviraux administrés en Afrique dès le troisième trimestre de grossesse permettent de réduire efficacement le risque de transmission du VIH autour de l'accouchement. En Afrique, l'allaitement maternel est largement pratiqué, et souvent prolongé au-delà de la première année de vie. Ceci contribue à ne pas maintenir à long terme les bénéfices en terme de réduction de la transmission mère-enfant gagnés par l'utilisation de ces antirétroviraux. Il s'agit donc de compléter les interventions conduites autour de l'accouchement par des interventions postnatales, afin de réduire le risque global de transmission mère-enfant du VIH.

Le lait maternel est pour l'enfant l'aliment le plus nutritionnellement adéquat. Mais, la pratique d'un allaitement maternel dans un contexte où la mère est infectée par le VIH est responsable d'un grand nombre de cas d'infections pédiatriques par ce virus. Dans le contexte africain, et en l'absence de conseils nutritionnels adaptés, les enfants qui ne sont pas allaités sont plus à risque de mourir de cause infectieuse que ceux qui le sont. Les femmes enceintes infectées par le VIH en Afrique font donc face à un véritable dilemme concernant l'alimentation de leur futur enfant.

Plusieurs interventions sont envisageables pour réduire le risque postnatal de transmission du VIH, parmi lesquelles on peut compter des interventions nutritionnelles de type alternatives à l'allaitement maternel prolongé : alimentation artificielle de puis la naissance, ou allaitement maternel exclusif avec mise en œuvre d'un sevrage précoce. L'évaluation de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé est complexe et multicritère. Dans un contexte où ces pratiques sont différentes de la modalité d'alimentation infantile couramment pratiquée en Afrique, elles sont potentiellement stigmatisantes pour les femmes qui la mettent en œuvre. Il s'agit donc d'évaluer l'acceptabilité sociale de ces interventions. Ceci doit être complété par l'étude des répercussions des alternatives à l'allaitement maternel prolongé sur la santé infantile en terme de morbidité et de mortalité. La mesure du risque de transmission postnatale du VIH permet de mesurer l'efficacité de ces interventions. Enfin,

l'étude de l'incidence des nouvelles grossesses permet d'évaluer les répercussions de ces pratiques d'alimentation infantile sur la santé reproductive.

Force est de constater que l'on en sait finalement peu en ce qui concerne l'acceptabilité, la tolérance et l'efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé en Afrique. Le projet de recherche ANRS 1201/1202 Ditrame Plus a été mis en place en 2001 à Abidjan en Côte d'Ivoire afin de contribuer à cette thématique de recherche en santé publique.

L'étude Ditrame Plus visait à évaluer à Abidjan en Côte d'Ivoire chez une population de femmes enceintes tout venant l'efficacité d'un paquet d'interventions menées en péri et post-partum dont le but était de réduire la transmission mère enfant du VIH. Les femmes incluses dans l'étude ont reçu en prénatal un régime court d'antirétroviraux constitué de zidovudine et/ou de lamivudine ainsi qu'une dose de charge de névirapine afin de réduire la transmission du VIH autour de l'accouchement. Des interventions nutritionnelles visant à réduire la transmission mère enfant du VIH par l'allaitement maternel furent systématiquement proposées à ces femmes dès la période prénatale. La première option mise en avant consistait à promouvoir la pratique d'une alimentation artificielle depuis la naissance. La seconde option reposait sur la pratique d'un allaitement maternel exclusif, c'est-à-dire sans introduction d'autres fluides ou aliments semi solides ou solides que le lait maternel, avec la mise en place d'un sevrage précoce au cours du quatrième mois post-partum. Dans les deux cas, la mère était soutenue dans son choix par le personnel de santé du projet, et il lui était gratuitement fourni le matériel et le lait artificiel nécessaires à la mise en œuvre de l'intervention nutritionnelle choisie. Les couples mère-enfant étaient suivis dans deux centres de santé spécifiquement dédiés au suivi des patients du projet Ditrame Plus. A chacune des 19 visites planifiées au cours des deux ans de suivi, une prise en charge clinique des mères et des enfants était offerte. Des conseils en matière d'alimentation infantile étaient également prodigués. Les recrutements dans l'étude Ditrame Plus ont eu lieu entre mars 2001 et août 2003. Le suivi des couples mère-enfant s'est poursuivi jusqu'en novembre 2005.

L'efficacité des régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum permet ainsi de diminuer considérablement le risque de transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement en obtenant un taux de transmission estimé à quatre semaines de vie sous la barre des 5%.

Parmi les 557 femmes incluses dont l'enfant né vivant avait été alimenté au moins une fois, 295 (53%) avaient débuté une alimentation artificielle, tandis que les 262 autres avaient commencé à allaiter leur enfant. Nous avons déterminé la proportion de femmes qui avaient échoué dans la pratique d'une alimentation artificielle, c'est-à-dire qui avaient exposé leur

enfant à l'allaitement maternel alors qu'elles pratiquaient déjà une alimentation artificielle. A 12 mois, cette probabilité d'échouer dans la pratique de l'alimentation artificielle était de 16%, témoignant ainsi d'une bonne acceptabilité de l'intervention.

Nous avons également étudié l'acceptabilité de l'allaitement maternel exclusif avec mise en œuvre d'un sevrage précoce. Les deux composantes de l'intervention nutritionnelle ont été diversement mises en œuvre. En effet, les femmes n'ont pas suivi la recommandation de pratiquer un allaitement maternel exclusif jusqu'au début du sevrage puisque la probabilité à trois mois de n'avoir été alimenté que par du lait maternel était de seulement 10%. En revanche, la durée de l'allaitement était considérablement réduite par rapport aux pratiques habituelles dans cette population : la durée médiane d'allaitement était de quatre mois et environ trois enfants sur quatre n'étaient plus allaités à neuf mois.

L'évaluation de l'acceptabilité sociale de ces interventions auprès des mères a été complétée par celle de leur acceptabilité auprès du personnel de santé de l'étude Ditrane Plus en évaluant leurs connaissances, attitudes et pratiques vis-à-vis de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé.

Nous avons évalué la survenue de problèmes de santé chez l'enfant, définis comme des événements sévères (décès ou hospitalisation quelles qu'en soient les causes) ou des événements morbides (diarrhée, infection respiratoire, malnutrition) validés par un comité indépendant qui a examiné les dossiers a posteriori et en insu des modalités d'alimentation. Nous avons observé un risque de mortalité dans les deux premières années de vie strictement comparable entre les enfants allaités et ceux qui ne l'étaient pas. Par ailleurs, les probabilités de ne pas présenter à deux ans d'événement sévère (décès ou hospitalisation) et de ne pas présenter un événement morbide validé étaient comparables entre ces deux groupes.

Nous avons également évalué l'adéquation nutritionnelle de l'alimentation des enfants allaités sevrés précocement. Pour ce faire, nous avons créé un indice synthétisant diverses dimensions des pratiques d'alimentation infantile. L'association entre cet indice et le statut nutritionnel ultérieur des enfants fut ensuite étudiée. Les enfants nourris de la façon la moins nutritionnellement adéquate à l'âge de six mois étaient ainsi significativement plus à risque de présenter un problème de croissance au cours de l'année suivante, c'est-à-dire entre sept et 18 mois.

Nous avons présenté les résultats préliminaires de transmission postnatale du VIH. L'incidence du VIH en postnatal était de 5,9 cas pour 100 enfant-années (intervalle de confiance à 95% : 3,0-10,3) chez les enfants allaités et de 0,4 cas pour 100 enfant-années (0,01-2,1) chez les enfants non allaités. La proposition d'une alimentation artificielle et d'un

sevrage précoce chez les femmes allaitantes a donc permis d'aboutir à un nombre réduit de cas d'infection par le VIH en postnatal dont l'effet définitif reste à évaluer.

Enfin, nous avons décrit les pratiques contraceptives au cours des trois premiers mois post-partum en fonction des modalités effectives d'alimentation infantile. Nous avons ainsi pu mettre en évidence une prévalence contraceptive particulièrement élevée dans le post-partum immédiat, tant chez les femmes allaitantes que chez celles qui n'allaitaient pas.

L'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé que nous avons effectuée dans le cadre de l'étude Ditrane Plus n'est pas encore complètement finalisée, mais nous pensons cependant que nous avons d'ores et déjà répondu aux critères de jugement principaux. Une stratégie consistant à proposer aux femmes enceintes infectées par le VIH de choisir entre pratiquer une alimentation artificielle ou allaiter en sevrant précocement permet donc d'aboutir à une bonne acceptabilité de ces interventions. Par ailleurs, l'étude des événements morbides et des décès survenus chez les enfants ayant été alimentés de cette façon montre que ces interventions sont bien tolérées. A ceci s'ajoute une efficacité des interventions puisqu'elles permettent de réduire la proportion d'enfants infectés par le VIH.

Nous avons dans une dernière partie discuté les intérêts et les limites de l'étude Ditrane Plus. Nous nous sommes par ailleurs intéressés aux implications en terme de santé publique de l'étude Ditrane Plus en mettant en exergue les difficultés liées à la mise en œuvre opérationnelle de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé en Afrique. Nous avons également détaillé des contextes africains où l'accès à ces interventions nutritionnelles pourrait être une réalité.

# Table des matières

---

Remerciements	4
Résumé	9
<b><u>1. INTRODUCTION</u></b>	20
<b><u>2. POSITION DU PROBLEME</u></b>	23
<b>2.1. La vulnérabilité des femmes en Afrique face à l'épidémie de VIH/SIDA et leur fécondité élevée posent les jalons d'un problème de santé publique</b>	24
2.1.1. <i>Les femmes, une cible privilégiée de l'infection par le VIH en Afrique</i>	24
2.1.2. <i>La fécondité des femmes est élevée en Afrique</i>	25
<b>2.2. Transmission mère-enfant du VIH et rôle de l'allaitement maternel</b>	26
2.2.1. <i>Les différentes modalités de la transmission mère-enfant du VIH</i>	27
2.2.2. <i>Le rôle de l'allaitement maternel dans le risque de transmission mère enfant du VIH</i>	29
<b>2.3. Les déterminants de la transmission mère-enfant du VIH</b>	29
2.3.1. <i>Facteurs associés autour de l'accouchement</i>	29
2.3.2. <i>Facteurs associés pendant la période postnatale</i>	30
<b>2.4. Interventions envisageables en Afrique pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement</b>	33
2.4.1. <i>Une efficacité des régimes courts d'antirétroviraux en constante amélioration</i>	33
2.4.2. <i>Des régimes courts d'antirétroviraux bien tolérés chez la mère et le nouveau-né</i>	36
2.4.3. <i>Le défi soulevé par l'émergence de résistances consécutives à l'administration de ces régimes courts d'antirétroviraux</i>	36
2.4.4. <i>L'espoir d'un accès généralisé aux multithérapies antirétrovirales</i>	37
<b>2.5. Efficacité à long terme des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement</b>	38

<b>2.6. Interventions envisageables en Afrique pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH pendant la période postnatale</b>	40
2.6.1. <i>Le dilemme de l'alimentation des enfants nés de mère infectée par le VIH en Afrique</i>	40
2.6.2. <i>Les alternatives à la pratique d'un allaitement maternel prolongé</i>	41
2.6.2.1. <i>Présentation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé</i>	41
2.6.2.2. <i>Obstacles à la mise en œuvre d'alternatives à l'allaitement maternel prolongé</i>	42
2.6.2.3. <i>Innocuité et efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé</i>	43
2.6.2.4. <i>Comment évaluer les alternatives à l'allaitement maternel prolongé ?</i>	45
2.6.3. <i>Expression et pasteurisation du lait maternel</i>	46
2.6.4. <i>L'allaitement par une nourrice et les banques de lait</i>	48
2.6.5. <i>Interventions antirétrovirales destinées à réduire la transmission postnatale du VIH</i>	48
2.6.6. <i>Recommandations internationales actuelles concernant les modalités d'alimentation infantile des enfants exposés au VIH</i>	50
2.6.7. <i>Vers la création de projets de recherche pour évaluer des interventions visant à prévenir la transmission postnatale du VIH</i>	50
<b><u>3. POPULATION ET METHODES</u></b>	51
<b>3.1. Caractéristiques démographiques et situation épidémiologique du VIH à Abidjan en Côte d'Ivoire</b>	54
<b>3.2. Organisation de l'étude Ditrame Plus</b>	54
3.2.1. <i>Le programme PAC-CI</i>	54
3.2.2. <i>Sites servant au recrutement de femmes enceintes infectées par le VIH</i>	55
3.2.3. <i>Sites servant au suivi des patientes incluses dans le projet</i>	56
3.2.4. <i>Laboratoire de référence pour les examens biologiques</i>	57
3.2.5. <i>Equipe du projet de recherche Ditrame Plus</i>	57
<b>3.3. Critères d'inclusion dans l'étude Ditrame Plus</b>	59
<b>3.4. Interventions visant à réduire la transmission mère-enfant du VIH évaluées dans le cadre de l'étude Ditrame Plus</b>	60
3.4.1. <i>Régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum</i>	60
3.4.2. <i>Alternatives à l'allaitement maternel prolongé</i>	61

<b>3.5. Interventions associées</b>	62
3.5.1. <i>Supplémentation en vitamines et minéraux</i>	62
3.5.2. <i>Vaccinations</i>	62
3.5.3. <i>Prophylaxie des infections opportunistes chez les enfants infectés par le VIH</i>	62
<b>3.6. Modalités de suivi des couples mère-enfant dans le cadre de l'étude Ditrane Plus</b>	64
3.6.1. <i>Calendrier de suivi</i>	64
3.6.2. <i>Suivi clinique des couples mère-enfant</i>	64
3.6.3. <i>Suivi nutritionnel des enfants</i>	65
3.6.4. <i>Dépistage pédiatrique de l'infection par le VIH</i>	67
3.6.5. <i>La planification familiale proposée dans le cadre de l'étude</i>	68
<b>3.7. Critères de jugement du volet postnatal de l'étude Ditrane Plus</b>	69
<b>3.8. Calendrier de l'étude Ditrane Plus</b>	70
<b>3.9. Mon implication personnelle dans l'étude Ditrane Plus</b>	71
<b><u>4. RESULTATS</u></b>	73
<b>4.1. Pratiques d'alimentation infantile chez les femmes se rendant dans les formations de santé urbaine à base communautaire à Abidjan</b>	74
4.1.1. <i>Problématique de l'étude</i>	74
4.1.2. <i>Becquet et al. - J Trop Pediatr - Décembre 2005</i>	75
4.1.3. <i>Interprétation des principaux résultats</i>	81
<b>4.2. Acceptabilité du dépistage prénatal du VIH et inclusion dans l'étude Ditrane Plus</b>	82
4.2.1. <i>Le phénomène d'attrition des cohortes</i>	82
4.2.2. <i>Participation à l'étude Ditrane Plus et statut immunitaire des mères</i>	83
4.2.3. <i>Recueil du consentement et niveau de compréhension de la notice d'information</i>	84
<b>4.3. Efficacité des régimes courts d'antirétroviraux dans la réduction de la transmission mère enfant du VIH autour de l'accouchement</b>	85
<b>4.4. Présentation de la cohorte scientifique de Ditrane Plus</b>	87
<b>4.5. Importance de l'évaluation de l'acceptabilité sociale des alternatives à l'allaitement maternel prolongé</b>	89



<b>4.6. Acceptabilité maternelle de l'alimentation artificielle</b>	89
<b>4.7. Acceptabilité maternelle de l'allaitement maternel exclusif suivi d'un sevrage précoce</b>	92
4.7.1. <i>Problématique de l'étude</i>	92
4.7.2. <i>Becquet et al. - J Acquir Immune Defic Syndr - Décembre 2005</i>	93
4.7.3. <i>Interprétation des principaux résultats</i>	103
<b>4.8. Connaissances, attitude et pratiques du personnel de santé concernant les alternatives à l'allaitement maternel prolongé</b>	104
4.8.1. <i>Problématique de l'étude</i>	104
4.8.2. <i>Becquet et al. - J Acquir Immune Defic Syndr - Septembre 2005</i>	105
4.8.3. <i>Interprétation des principaux résultats</i>	110
<b>4.9. Morbidité et mortalité chez l'enfant à deux ans en fonction des pratiques d'alimentation infantile</b>	112
4.9.1. <i>Problématique de l'étude</i>	112
4.9.2. <i>Méthodologie spécifique à cette étude</i>	113
4.9.3. <i>Résultats</i>	113
4.9.4. <i>Limites spécifiques à cette étude et interprétation des résultats</i>	122
<b>4.10. Croissance des enfants à deux ans en fonction des pratiques d'alimentation infantile</b>	124
<b>4.11. Adéquation nutritionnelle des aliments de complément en relation avec le statut nutritionnel des enfants allaités sevrés précocement</b>	125
4.11.1. <i>Problématique de l'étude</i>	125
4.11.2. <i>Becquet et al. - Pediatrics - sous presse</i>	126
4.11.3. <i>Interprétation des résultats</i>	148
<b>4.12. Transmission postnatale du VIH en fonction des modalités d'alimentation infantile - Résultats provisoires</b>	149
4.12.1. <i>Problématique de l'étude</i>	149
4.12.2. <i>Méthodologie spécifique à cette étude</i>	150
4.12.3. <i>Résultats</i>	150
4.12.4. <i>Interprétation des résultats</i>	151

<b>4.13. Pratiques contraceptives dans le post-partum immédiat en fonction des pratiques d'alimentation infantiles</b>	153
4.13.1. <i>Problématique de l'étude</i>	153
4.13.2. <i>Becquet et al. - Les collections du CEPED - sous presse</i>	154
4.13.3. <i>Interprétation des résultats et perspectives de recherche</i>	170
<b><u>5. DISCUSSION</u></b>	171
<b>5.1. Bilan des alternatives à l'allaitement maternel prolongé évaluées dans l'étude Ditrane Plus</b>	172
5.1.1. <i>Intérêts et limites de l'étude Ditrane Plus</i>	172
5.1.2. <i>Synthèse des résultats de l'étude Ditrane Plus</i>	174
<b>5.2. Implications en terme de santé publique de l'étude Ditrane Plus</b>	177
5.2.1. <i>Difficultés liées à la mise en œuvre opérationnelle de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé en Afrique</i>	178
5.2.1.1. <i>La pression sociale a un effet négatif sur l'accessibilité au dépistage prénatal du VIH et aux interventions</i>	178
5.2.1.2. <i>Le débat autour de la seule promotion d'un allaitement maternel exclusif</i>	179
5.2.1.3. <i>D'importants moyens humains et matériels nécessaires</i>	183
5.2.2. <i>Une nouvelle opportunité d'accès aux alternatives à l'allaitement maternel prolongé</i>	184
<b>5.3. Perspectives de recherche sur la prévention de la transmission postnatale du VIH en Afrique</b>	186
5.3.1. <i>Poursuivre l'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé</i>	187
5.3.2. <i>Proposer de nouvelles stratégies de réduction de la transmission postnatale du VIH</i>	188
5.3.3. <i>Bâtir des programmes opérationnels de santé publique pour réduire globalement la transmission mère-enfant du VIH</i>	189
5.3.4. <i>Prendre en charge les enfants infectés par le VIH</i>	191
<b><u>6. CONCLUSION</u></b>	192
<b><u>7. REFERENCES</u></b>	194

<b><u>8. ANNEXE</u></b>	215
Publications et communications personnelles	216
Composition du groupe d'étude ANRS 1201/1202 Ditrane Plus	222
Questionnaire utilisé pour les visites post-natales	224
Autres articles scientifiques	233

**Prévention de la transmission du VIH  
par l'allaitement maternel  
à Abidjan en Côte d'Ivoire**

Le projet ANRS 1201/1202 Ditrame Plus

## **1. INTRODUCTION**

La transmission mère-enfant du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est devenue un événement rare dans les pays les plus économiquement favorisés. Alors que le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant était estimé à 15% en 1994 en Europe, cette proportion y est actuellement inférieure à 1% du fait de l'efficacité des interventions prophylactiques mises en œuvre (*European collaborative study 2005*). De nos jours, seuls quelques centaines d'enfants sont verticalement infectés par le VIH chaque année en Europe et aux Etats Unis, ce qui correspondrait à moins d'un cas d'infection par jour (*Hamers 2004*). Ainsi, seuls 44 cas de SIDA acquis verticalement chez des enfants de moins de un an ont été répertoriés en 2004 en Europe de l'Ouest (*EuroHIV 2005*).

En revanche, le VIH est actuellement la principale cause de mortalité infantile en Afrique (*Marston 2005*). En effet, 1700 enfants sont infectés chaque jour par le VIH sur ce continent, en grande majorité du fait de la transmission mère-enfant (*UNAIDS 2004*). En l'absence de prise en charge adaptée, plus de la moitié de ces enfants meurent avant d'avoir atteint l'âge de deux ans (*Newell 2004b*).

Face à ce constat, nous pouvons soulever les interrogations suivantes. Comment expliquer un tel contraste entre cette situation contrôlée en Europe et celle plus tragique en Afrique ? Quels est le risque de transmission mère-enfant du VIH, quelle est son évolution et quels en sont les déterminants ? Quelle est plus spécifiquement la place de la transmission du VIH par l'allaitement maternel dans l'explication de ce phénomène ? Quelles interventions sont envisageables pour réduire la transmission mère-enfant du VIH en Afrique ? Comment peut-on les évaluer dans leur contexte ? Quels obstacles s'opposent à la mise en œuvre opérationnelle de ces interventions ? Comment peut-on guider les recommandations de santé publique sur cette thématique ? Ces questions font l'objet de mon doctorat.

Nous présenterons dans une première partie les défis soulevés par la prévention de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique. Cette partie sera l'occasion de détailler l'importance du rôle de l'allaitement maternel dans ce risque de transmission dans le contexte africain. Nous présenterons par ailleurs les problématiques de recherche autour de l'évaluation des interventions destinées à prévenir la transmission mère-enfant du VIH en Afrique.

Nous décrirons dans une deuxième partie le cadre dans lequel se sont déroulés les travaux de recherche présentés dans cette thèse : l'étude de cohorte Ditrane Plus, conduite à Abidjan en Côte d'Ivoire entre 2001 et 2005. Nous présenterons également dans cette partie la méthodologie que nous avons employée pour évaluer les interventions de prévention de la transmission mère-enfant proposées dans le cadre de cette étude.

Nous présenterons dans une troisième partie les résultats de l'évaluation des principaux critères de jugement de cette étude. Les travaux ayant été publiés ou étant acceptés pour publication seront présentés tels quels, sous forme de publication originale, puis certains de leurs aspects seront approfondis.

Le dernière partie sera consacrée à la synthèse de nos principaux résultats et à la discussion des intérêts et limites de nos travaux. Nous nous intéresserons par ailleurs aux implications en terme de santé publique de nos résultats. Enfin, nous présenterons nos perspectives de recherche sur la thématique de la prévention de la transmission du VIH en Afrique.

## **2. POSITION DU PROBLEME**

Les défis soulevés par la transmission  
mère-enfant du VIH en Afrique



## **2.1. La vulnérabilité des femmes en Afrique face à l'épidémie de VIH/SIDA et leur fécondité élevée posent les jalons d'un problème de santé publique**

### *2.1.1. Les femmes, une cible privilégiée de l'infection par le VIH en Afrique*

L'Afrique sub-saharienne concentrait à la fin de l'année 2004 plus des deux tiers des 40 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde, alors que cette région représentait à peine un dixième de la population mondiale (*UNAIDS 2004*). Depuis plus de vingt ans, l'Afrique est le continent le plus touché par la pandémie du VIH/SIDA du fait des particularités de l'épidémie, de systèmes de santé défaillants, d'un accès limité aux soins et de l'absence de couverture sociale universelle. Les systèmes économiques perturbés de ces pays contribuent à accentuer ce phénomène mais leur état est également aggravé par la pandémie elle-même (*Ainsworth 2000*).

Le VIH se transmet de manière prédominante par voie hétérosexuelle en Afrique (*Schmid 2004*). La femme est la cible privilégiée de cette transmission sexuelle, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord d'un point de vue biologique, le risque de transmission du VIH lors des rapports sexuels est plus élevé dans le sens homme-femme que l'inverse (*Nicolosi 1994; Royce 1997*). Ce risque de transmission est de surcroît favorisé par la présence d'infections sexuellement transmissibles, en particulier ulcéraires (*Cohen 2004*). Il a par ailleurs été récemment mis en évidence que le risque d'acquisition du VIH chez les femmes était plus élevé pendant la grossesse ou dans le post-partum immédiat (*Gray 2005*), l'implication de ceci étant cruciale en Afrique, puisque nous verrons plus loin que la fécondité des femmes y est particulièrement élevée.

Les raisons de la vulnérabilité des femmes vis-à-vis de l'infection par le VIH sont également sociales. Les inégalités au sein des relations du couple en Afrique en constituent un facteur important. Les hommes ont en effet un rôle dominant dans les relations sexuelles en choisissant le moment de l'acte et le port ou non du préservatif (*Van der Straten 1995*). La femme en Afrique a par ailleurs un devoir de procréation, difficilement compatible avec l'utilisation d'un préservatif (*Allen 2003*). Les femmes africaines sont ainsi soumises au risque d'être infectée par le VIH par leur partenaire habituel (*Carael 1988*). A cette faiblesse de négociation des relations sexuelles s'ajoute souvent une situation de dépendance économique, une méconnaissance ou une insuffisance voire une inexistence de droits juridiques, mais également les violences conjugales et le rejet social. Enfin, l'instabilité politique et les guerres entretiennent le risque pour les femmes d'être infectées par le VIH, en favorisant les

déplacements de population, les agressions sexuelles, et la dépendance économique. Ainsi, les relations sexuelles en Afrique sont fréquemment l'occasion de prises de risque très inégales entre hommes et femmes : d'un côté les hommes sont relativement libres de leurs relations sexuelles, et prennent des risques en terme d'infection par le VIH, mais peuvent adopter le préservatif s'ils le désirent ; d'un autre côté, les femmes ont peu ou pas de moyens de se protéger d'une éventuelle infection, soit parce qu'elles ne perçoivent pas le risque ou parce qu'elles ne peuvent exiger le port du préservatif (*Welffens-Ekra 2001; Leroy 2004a*).

Il résulte de la vulnérabilité des femmes vis-à-vis de l'infection par le VIH que la proportion de femmes infectées est supérieure à celle des hommes en Afrique, tout particulièrement chez les femmes en âge de procréer (*Buve 2001; Glynn 2001*). Au total, les femmes représentaient 57% des adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-saharienne à la fin de l'année 2004. Cette vulnérabilité des femmes est d'autant plus marquée que les individus sont jeunes. Il était ainsi estimé en 2004 que 2% des jeunes hommes âgés de 15 à 24 ans vivant en Afrique étaient infectés par le VIH, tandis que 7% des jeunes filles du même âge l'étaient (*UNAIDS 2004*).

Les femmes enceintes sont ainsi particulièrement touchées par cette épidémie en Afrique. Des données de surveillance collectées dans plus de 300 cliniques anténatales de 22 pays d'Afrique sub-saharienne ont récemment été présentées, et mettent en évidence de grandes disparités à l'échelle de ce continent (*Asamoah-Odei 2004*). En 2002, la prévalence médiane d'infection par la VIH chez les femmes enceintes variait de 4% (intervalle interquartiles (IQR): 3-6) pour les pays d'Afrique de l'Ouest, à 24% (IQR : 16-29) dans les pays situés au sud de l'Afrique. En Afrique de l'Ouest, la prévalence la plus élevée (10%) a été rapportée en Côte d'Ivoire en 2002.

### 2.1.2. *La fécondité des femmes est élevée en Afrique*

En général, la sexualité est fortement indissociable de la notion de procréation en Afrique (*Welffens-Ekra 2001*). Le fait d'avoir des enfants est une obligation sociale pour les femmes africaines. La fécondité en Afrique est ainsi parmi les plus élevées du monde, autour de six enfants par femme, même si on note une tendance à la baisse depuis les vingt dernières années (*Bambra 1999*).

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que l'infection par le VIH chez la femme entraînait une réduction relative de la fécondité, due à une moindre fécondabilité et à

une augmentation des fausses couches, après ajustement sur les facteurs comportementaux (*Desgrées du Loû 1999*). L'épidémie de VIH/SIDA engendre ainsi une réduction de la fécondité dans les pays africains, mais cela tient plus aux retentissements physiologiques de l'infection par le VIH sur la santé des hommes et des femmes, et à l'adoption de comportements de protections vis-à-vis de ce virus, qu'à des véritables choix de la part des personnes infectées (*Desgrées du Loû 2004*). Cependant, ce retentissement du VIH sur la fécondité peut être considéré comme marginal à l'échelle des populations, en raison de l'importance de la fécondité en Afrique (*Lewis 2004*).

Nous avons ainsi pu voir dans ce premier chapitre que les femmes en Afrique étaient plus vulnérables que les hommes face à l'épidémie de VIH/SIDA. Ceci a un impact direct sur la santé de ces femmes et pose déjà en soi un problème de santé publique. Cette situation est d'autant plus dramatique que ces femmes ne connaissent généralement pas leur statut vis-à-vis de l'infection par le VIH (*Dabis 2002*). Les conséquences de l'infection par le VIH de la mère sont également désastreuses sur la santé des enfants. Se pose d'une part le problème des orphelins de cette épidémie : quelques 3,8 millions d'enfants africains âgés de moins de 15 ans ont perdu un ou leurs deux parents du fait du VIH/SIDA depuis 2000 (*UNICEF 2004*). D'autre part, les conséquences de l'infection par le VIH chez les jeunes femmes en âge de procréer sont, outre le risque de transmission au conjoint lorsqu'il n'est pas à l'origine de l'infection, le risque de transmission mère-enfant. Ce risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant est d'autant plus important que la fécondité est élevée des femmes en Afrique. Quel est le risque de transmission mère-enfant du VIH et quels en sont ses déterminants ?

## **2.2. Transmission mère-enfant du VIH et rôle de l'allaitement maternel**

Historiquement, il fut estimé que le risque de transmission mère-enfant du VIH de type 1 était de environ 15% dans des populations européennes et de 30% dans des populations africaines, et ce en l'absence de toute intervention spécifiquement dirigée contre ce risque (*Msellati 1995*). Les raisons pour expliquer cette différence sont multiples, mais la pratique quasi-universelle de l'allaitement maternel en Afrique en est sans doute la plus importante. En effet, à l'inverse des populations européennes, l'allaitement maternel est très souvent mis en œuvre en Afrique (*Lauer 2004*).

Il a par ailleurs été mis en évidence que la transmission mère-enfant du VIH de type 2 est négligeable (*De Cock 1994; Ekpini 1997*). Par la suite, nous nous intéresserons donc uniquement à la transmission mère-enfant du VIH de type 1, dénommé ici VIH.

### 2.2.1. Les différentes modalités de la transmission mère-enfant du VIH

La transmission mère-enfant du VIH peut survenir pendant la grossesse (in utero), au moment de l'accouchement (intra partum) ou pendant la période postnatale du fait de la pratique d'un allaitement maternel. Les taux de transmission et les parts attribuables d'acquisition du VIH par transmission mère-enfant pour chacune de ces trois modalités sont détaillés dans le tableau 1, pour des populations allaitantes et des populations où l'allaitement maternel n'est pas pratiqué.

**Tableau 1.** Estimation du risque de transmission mère-enfant du VIH en fonction du moment de l'infection, en l'absence de toute intervention préventive, adapté de (*De Cock 2000*).

Moment de la transmission	Allaitement maternel non pratiqué		Allaitement maternel pratiqué	
	Taux de transmission (%)	Part attribuable	Taux de transmission (%)	Part attribuable
In utero	5-10	1/3	5-10	1/5
Intra partum	10-20	2/3	10-20	2/5
Post partum	-	-	10-20	2/5
Total	15-30	1	25-50	1

Ces estimations reposent sur les travaux de Rouzioux et al. qui ont permis de déterminer la part attribuable des transmissions in utero et intra partum dans des populations non allaitantes (*Rouzioux 1995*). La part attribuable à l'allaitement maternel de la transmission mère-enfant a été déterminée au Kenya dans le cadre d'un essai clinique randomisé sur les pratiques d'alimentation infantile où un groupe de femmes allaitaient, et les autres ne pratiquaient pas d'allaitement maternel (*Nduati 2000*). Nous reviendrons plus en détail sur cet essai particulièrement important dans les paragraphes et chapitres suivants.

Les valeurs présentées dans le tableau 1 se rapportent à un contexte théorique où aucune intervention visant à réduire la transmission mère-enfant du VIH n'est mise en œuvre. Par

ailleurs, les différents taux de transmission rapportés dépendent de plusieurs facteurs incluant par exemple la durée de l'allaitement maternel pour la transmission postnatale, ce qui explique l'amplitude importante de ces taux. A cela s'ajoute une incertitude sur le moment exact de l'infection par le VIH chez l'enfant. Le diagnostic pédiatrique précoce de l'infection par le VIH est en effet rendu difficile à la fois par la persistance des anticorps maternels chez l'enfant pendant au moins 15 mois, et par l'existence d'une période pendant laquelle il est difficile de distinguer si l'enfant a été infecté lors de l'accouchement ou très précocement en postnatal du fait de la pratique d'un allaitement maternel. Le diagnostic d'infection pédiatrique par le VIH est aujourd'hui posé sur la base d'une technique virologique d'amplification du génome du virus appelée PCR (Polymerase Chain Reaction) ou amplification en chaîne par polymérisation (*Rouet 2001*). Ce test virologique est réalisé sur des prélèvements sanguins collectés chez l'enfant idéalement à deux jours de vie (J2), entre quatre et six semaines de vie (S4/S6), puis au-delà de cette période. Il est ensuite communément admis (*Rouzioux 1995; Alioum 2003*) qu'un enfant dont le test diagnostique est positif à J2 puis confirmé sur les tests subséquents aura été infecté in utero. Un enfant dont le test est négatif à J2, puis positif à S4/S6 et sur les tests suivants aura été infecté en intra partum. Les enfants infectés en postnatal ayant alors des tests diagnostics négatifs à J2 et S4/S6, puis positifs sur les prélèvements suivants.

En dépit de ces incertitudes, on peut estimer que dans un contexte où l'allaitement maternel est mis en œuvre, environ un cinquième des infections pédiatriques par le VIH surviendrait in utero. Une étude a récemment mis en évidence qu'en l'absence de toute complication obstétricale et avant le début du travail, le liquide amniotique est exempt de VIH, ce qui signifierait que ces infections in utero surviendraient principalement en fin de grossesse (*Mohlala 2005*). En revanche, la transmission du VIH pourrait être favorisée dès le début des contractions par des micro-transfusions transplacentaires du sang maternel dans la circulation sanguine du fœtus. Par ailleurs, le liquide amniotique pourrait être infecté par les sécrétions cervico-vaginales après la rupture des membranes. L'infection par le VIH en peri-partum serait alors responsable d'environ deux cinquièmes des cas de transmission, principalement du fait de l'ingestion de particules virales par le nouveau-né lors de son passage dans la filière génitale.

### 2.2.2. *Le rôle de l'allaitement maternel dans le risque de transmission mère-enfant du VIH*

La part relative de la transmission postnatale dans le risque global de transmission mère-enfant est importante en Afrique où l'allaitement maternel est largement pratiqué. L'existence de cette voie de transmission est identifiée depuis 1991 en Afrique (*Van de Perre 1991*), mais son risque n'est mesuré précisément que depuis 2000. En effet, l'essai clinique conduit au Kenya et randomisé sur la modalité d'alimentation infantile a mis en évidence une probabilité à deux ans d'infection par le VIH de 37% chez les enfants du bras allaitement maternel et de 20% chez ceux du bras alimentation artificielle (*Nduati 2000*). La pratique d'un allaitement maternel était ainsi responsable de 44% des cas d'infection pédiatriques chez les enfants allaités. Une étude regroupant les données issues de neuf essais cliniques conduits en Afrique a récemment mis en évidence que le risque de transmission postnatale était de 8,9 pour 100 enfant-années d'allaitement (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004*). Il fut par ailleurs souligné que, pour un enfant, la probabilité d'infection par le VIH par litre de lait maternel ingéré était semblable à la probabilité d'être infecté par le VIH au cours d'un acte hétérosexuel non protégé chez un adulte (*Richardson 2003*).

Ce risque de transmission du VIH en postnatal est d'autant plus problématique qu'il perdure tant que l'allaitement maternel est pratiqué (*Leroy 1998; Leroy 2003; Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004; John-Stewart 2004*). Or, l'allaitement maternel est non seulement une pratique très courante en Afrique, mais il est souvent prolongé au-delà de la première année de vie. Ainsi, par exemple, plus de 90% des enfants sont encore allaités à l'âge de 15 mois au Burkina Faso (*Leroy 2003*). Il en résulte alors un risque cumulatif élevé à la fin de l'exposition. Enfin, il fut récemment mis en évidence dans une méta-analyse que le risque de transmission postnatale du VIH était constant tout au long de la période d'allaitement (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004*).

## 2.3. **Les déterminants de la transmission mère-enfant du VIH**

### 2.3.1. *Facteurs associés autour de l'accouchement*

La transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement est associée à l'état de santé de la femme enceinte, les femmes les plus atteintes par l'infection par le VIH étant aussi celles qui transmettent le plus le virus à leur enfant en peri-partum. Cette association a été

observée que l'on se base sur des critères cliniques en utilisant la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) ou des Centers for Diseases Control américains (CDC) ou des marqueurs immuno-virologiques tels que les CD4 en pourcentage ou en nombre absolu ou la charge virale plasmatique (*European collaborative study 2001; Dabis 2005; Leroy 2005*). La charge virale maternelle plasmatique reste un déterminant majeur de la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement, même après ajustement sur tous les autres facteurs de risque connus. Il a ainsi été mis en évidence, dans une étude conduite en Côte d'Ivoire et au Burkina-Faso auprès de femmes transmettrices et non-transmettrices, que pour chaque  $\log_{10}$  d'augmentation de la charge virale plasmatique maternelle en fin de grossesse, le risque ajusté de transmission mère-enfant du VIH était neuf fois plus élevé (*Leroy 2001*).

Des facteurs obstétricaux tels qu'une rupture prématurée des membranes ou un accouchement par voie basse comparé à une césarienne programmée augmentent également le risque de transmission verticale du VIH en peri-partum (*Dabis 1999; European collaborative study 1999a*).

D'autres facteurs tels que la prématurité ou le petit poids de naissance sont également associés à un risque accru de transmission du VIH en peri-partum, mais il est difficile de dire si ils constituent des facteurs de risque à part entière ou s'ils sont le reflet de l'effet d'une infection par le VIH acquise in utero sur le développement du fœtus (*European collaborative study 1999b*).

### 2.3.2. Facteurs associés pendant la période postnatale

L'état de santé de la mère est également un déterminant important dans la transmission postnatale du VIH. Une analyse rassemblant les données de deux études conduites en Afrique de l'Ouest a ainsi mis en évidence que les femmes ayant moins de  $500 \text{ CD4/mm}^3$  étaient trois fois plus à risque de transmettre le VIH à leur enfant pendant l'allaitement que celles dont la valeur des CD4 était au dessus de ce seuil (*Leroy 2003*). Cette même étude a également souligné le rôle important de la charge virale plasmatique dans ce risque de transmission postnatale.

Par ailleurs, la charge virale dans le lait maternel est un déterminant important de la transmission postnatale, et ce indépendamment de la charge virale plasmatique (*John 2001; Rousseau 2003; Manigart 2004*). Cela serait d'ailleurs plus la charge virale cellulaire dans le lait maternel que la charge virale libre de ce compartiment qui jouerait un rôle important dans la transmission post-natale du VIH (*Rousseau 2004*). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que

plusieurs substances anti-infectieuses telles que la lactoferrine ou le Secretary Leucocyte Protease Inhibitor sont présentes physiologiquement dans le lait maternel (*Van der Strate 2001; Verani 2002*), et ont été montrées efficaces in vitro pour inhiber le VIH (*Harmsen 1995; Wahl 1997*). L'hypothèse réside dans le fait que ces molécules anti-virales auraient une plus grande influence sur les virus libres que cellulaires. Une étude a par ailleurs récemment mis en évidence qu'une concentration élevée dans le lait maternel d'une autre substance anti-virale soluble, appelée  $\alpha$ -defensin, était associée à un risque moindre de transmission postnatale du VIH, après ajustement sur la quantité de virus libre dans le lait et sur les CD4 maternels (*Kuhn 2005c*).

La transmission du VIH par l'allaitement maternel est également associée à la santé des seins de la mère allaitante. Selon plusieurs études, la présence d'abcès mammaires ou de lésions au niveau des tétons étaient ainsi associées à un risque accru de transmission (*Ekpini 1997; John 2001; Fawzi 2002a*). Une concentration élevée de sodium dans le lait maternel, caractéristique d'une mastite clinique ou subclinique, concernait entre 11 et 16% des femmes allaitantes infectées par le VIH selon diverses études conduites en Afrique (*Semba 1999; John 2001; Willumsen 2003*). Ces mères présentant une mastite avaient significativement plus souvent une charge virale détectable dans le lait maternel, elle-même associée avec un risque plus élevé de transmission du VIH par le lait maternel (*Semba 1999; Willumsen 2003*).

D'autre part, le statut nutritionnel pourrait influencer le risque global de transmission mère-enfant du VIH et en particulier le risque de transmission postnatale, même si cette relation reste à ce jour controversée. Il fut en effet rapporté, dans une étude de cohorte conduite au Malawi, que les femmes enceintes infectées par le VIH ayant une concentration sanguine basse en vitamine A étaient significativement plus à risque de transmettre verticalement ce virus (*Semba 1994*). La même hypothèse testée cette fois aux Etats-Unis, dans un contexte où le statut nutritionnel des femmes enceintes infectées par le VIH était moins dégradé, a toutefois donné des résultats plus contradictoires (*Burger 1997; Greenberg 1997*). Un essai clinique randomisé conduit en Tanzanie a par la suite testé l'efficacité de suppléments en vitamine A ou en multivitamines dans la réduction de la transmission verticale du VIH. La supplémentation en multivitamines n'avait alors aucun effet sur la transmission mère-enfant du VIH mais la supplémentation en vitamine A tendait à légèrement augmenter ce risque de transmission, en particulier au cours de la période postnatale (*Fawzi 2002b*). Cette relation mériterait cependant d'être confirmée par d'autres études.

Enfin, le risque de transmission postnatale est variable suivant les pratiques d'alimentation infantile mises en œuvre. D'un point de vue quantitatif tout d'abord, nous avons



vu que ce risque est cumulatif au cours du temps : plus l'enfant est allaité longtemps, plus son risque d'être infecté en postnatal est important (*Leroy 1998*). Nous avons par ailleurs vu qu'il était constant tout au long de la période d'allaitement (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004*). D'un point de vue plus qualitatif, le type d'allaitement maternel mis en œuvre jouerait également un rôle dans ce risque de transmission postnatale. Dans une étude de cohorte conduite en Afrique du Sud, la pratique d'un allaitement maternel dit exclusif, c'est-à-dire sans introduction d'autres aliments liquides ou solides que le lait maternel, était associée à un risque moindre d'infection par le VIH à trois mois par rapport à la pratique d'un allaitement non exclusif : 15% (intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) : 10-23) contre 24%(19-30) (*Coutsoudis 1999*). Cette différence était cependant moins marquée et non significative à 15 mois : 25% (16-34) contre 35% (26-45) (*Coutsoudis 2001*). Par ailleurs, ces résultats n'étaient pas ajustés sur la charge virale maternelle, qui est pourtant un déterminant majeur de la transmission mère-enfant du VIH. Des résultats allant dans le sens d'un effet protecteur de l'allaitement maternel exclusif en matière de réduction de la transmission postnatale du VIH ont également été rapportés dans une étude conduite au Zimbabwe avec un risque de transmission à 18 mois 2,6 fois plus élevé (IC à 95% : 1,2-5,6) chez les enfants allaités de manière non exclusive pendant les trois premiers mois de vie comparés à ceux qui l'avaient été (*Illiff 2005*). La plausibilité biologique de cette hypothèse repose sur les faits suivants. La pratique d'un allaitement maternel exclusif conférerait une protection maximale aux muqueuses de l'enfant grâce aux anticorps contenus dans le lait. L'introduction de liquides ou solides additionnels contenant potentiellement des contaminants ou des bactéries pourrait alors éroder l'intégrité de la barrière muqueuse protectrice et ainsi faciliter la transmission du VIH de la mère à l'enfant (*Udall 1981; Preble 1998*). Il n'en demeure pas moins que les deux études observationnelles rapportées précédemment étaient entachées de problèmes méthodologiques qui limitaient la portée de leurs résultats. Il est tout d'abord difficile d'expliquer dans l'étude de Coutsoudis et al. comment le taux de transmission à trois mois pouvait être plus élevé chez des femmes n'ayant pas du tout allaité leur enfant (19%) que chez des mères ayant pratiqué un allaitement maternel tout au long de cette période, aussi exclusif soit-il (15%). Ce constat montre toute l'importance de l'ajustement de ces taux sur les déterminants maternels de la transmission mère-enfant du VIH. D'autre part, les méthodes de recueil des données alimentaires et donc de l'exclusivité de l'allaitement maternel n'ont été que partiellement décrites pour cette étude. Elles ont été plus clairement rapportées pour l'étude de Illif et al., mais leur définition de l'exclusivité était discutable puisque la première introduction de liquides autres que le lait

maternel n'était pas prise en compte et ne faisait donc pas sortir l'enfant de la catégorie allaitement maternel exclusif. Pour ces deux études enfin, les enfants étaient considérés comme allaités de manière exclusive au cours des trois premiers mois de vie sur la base de seulement deux recueils des données alimentaires, l'un réalisé six semaines après l'accouchement et l'autre trois mois après. Ce faible nombre de visites ainsi que la période importante entre deux visites ont contribué à considérablement surestimer la proportion d'enfants effectivement allaités de manière exclusive, en raison du biais de mémorisation inhérent au recueil de ce type de données (*Piwoz 1995; Bland 2003*).

#### **2.4. Interventions envisageables en Afrique pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement**

Les interventions visant à réduire la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement envisageables dans le contexte africain sont essentiellement basées sur l'utilisation de molécules antirétrovirales. Une autre option telle que la césarienne programmée a démontré son efficacité, en particulier en Europe de l'Ouest (*European collaborative study 1999a*), mais n'est a priori pas envisageable de façon généralisée en Afrique du fait de l'inadaptation des structures de soins pour ce type d'intervention médicalisée. Une telle intervention y est d'autant plus difficilement envisageable qu'il a été mis en évidence que les femmes infectées par le VIH ayant subi une césarienne programmée sont plus à risque de complications dans le post-partum que les femmes non infectées par le VIH (*European HIV in obstetrics group 2004*).

##### *2.4.1. Une efficacité des régimes courts d'antirétroviraux en constante amélioration*

Depuis 1998, plusieurs essais cliniques conduits en Afrique ont mis en évidence l'efficacité de régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum dans la réduction de la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement (*Dabis 1999; Wiktor 1999; Petra study team 2002; Jackson 2003; Moodley 2003; Taha 2003*). Ces régimes reposaient sur l'utilisation de trois molécules antirétrovirales différentes : la zidovudine, la lamivudine et la névirapine, utilisées seules ou en combinaison. Les résultats de ces essais sont présentés dans le tableau 2 (page 35).

L'utilisation de la névirapine était facilitée par la nature même du régime reposant sur une seule dose donnée à la mère au début du travail puis à l'enfant à deux ou trois jours de vie. Une telle stratégie aboutissait à un taux de transmission mère-enfant de 12% à deux mois de vie (*Jackson 2003*).

La zidovudine fut donnée quotidiennement à la mère, en association ou pas avec de la lamivudine, et ce dès la 36<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhées en étant poursuivie jusqu'à une semaine post-partum, tandis que le nouveau né recevait une prophylaxie de zidovudine sous forme de sirop pendant une semaine. Estimés entre quatre et huit semaines de vie, de tels régimes permettaient d'aboutir à des taux de transmission mère-enfant du VIH autour de 15% lorsque la zidovudine était donnée seule (*Dabis 1999; Wiktor 1999*), et entre 6 et 9% lorsqu'elle était donnée en combinaison avec de la lamivudine (*Petra study team 2002; Moodley 2003*).

L'étude NVAZ conduite au Malawi s'était pour sa part intéressée aux femmes enceintes ayant été diagnostiquées trop tard vis-à-vis de leur infection par le VIH pour recevoir les composantes pre et intra partum de ces régimes (*Taha 2003*). Cette étude visait ainsi à optimiser la prophylaxie antirétrovirale néonatale en comparant deux régimes : une dose de névirapine avec ou sans zidovudine pendant sept jours. A deux mois de vie, seuls 8% des enfants non infectés par le VIH à la naissance ayant reçu de la zidovudine et une dose de névirapine étaient infectés, contre 12% de ceux qui n'avaient reçu que de la névirapine ( $p=0,03$ ). Les taux de transmission parmi l'ensemble des enfants inclus dans cette étude, c'est-à-dire en tenant compte des infections survenues in utero, sont présentés dans le tableau 2.

Par la suite, d'autres combinaisons antirétrovirales ont été évaluées, en particulier au sein de l'étude de cohorte Ditrane Plus conduite en Côte d'Ivoire (*Dabis 2005*). Un régime court de zidovudine et de lamivudine débuté chez la mère dès la 32<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et poursuivi une semaine après la naissance, amplifié par une dose de névirapine au début du travail et associé à une semaine de zidovudine chez l'enfant, a ainsi permis d'aboutir à un risque résiduel de transmission de 4,7% à six semaines de vie. Cela correspond à une réduction de plus de 72% du risque de transmission en comparaison à celui des mères incluses dans l'essai Ditrane qui n'avaient reçu que de la zidovudine.

L'utilisation de régimes courts d'antirétroviraux combinant plusieurs molécules mais à la complexité limitée permet ainsi d'obtenir un taux de transmission du VIH autour de l'accouchement en dessous de 5%. Nous allons aborder dans les deux chapitres suivants la question de la tolérance de ces régimes d'antirétroviraux et le problème de l'émergence de résistances consécutives à l'administration de ces régimes.

**Tableau 2.** Efficacité de régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum dans la réduction de la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement - essais cliniques conduits en Afrique

Nom de l'essai Pays	N	Traitement antirétroviral maternel		Traitement antirétroviral chez l'enfant	Taux de transmission (%)	p-value	Efficacité (%)
		Pre-partum	Intra-partum				
DITRAME <sup>1</sup> <i>Côte d'Ivoire, Burkina Faso</i>	401	AZT	AZT	-	15,1	0,02	41
		Placebo	Placebo	-	21,8		-
RETRO-CI <sup>2</sup> <i>Côte d'Ivoire</i>	261	AZT	AZT	-	12,2	0,05	37
		Placebo	Placebo	-	21,7		-
PETRA <sup>3</sup> <i>Afrique du Sud, Ouganda, Tanzanie</i>	1501	AZT+3TC	AZT+3TC	AZT+3TC	5,7	0,001	63
		Placebo	AZT+3TC	AZT+3TC	8,9		42
		Placebo	AZT+3TC	Placebo	14,2		07
		Placebo	Placebo	Placebo	15,3		-
HIVNET 12 <sup>4</sup> <i>Ouganda</i>	633	-	NVP	NVP	11,8	-	42
		-	AZT*	AZT	20,0		-
NVAZ <sup>5</sup> <i>Malawi</i>	809	-	-	NVP+AZT	15,3	0,03	36
		-	-	NVP	20,9		-

N : nombre de couples mère-enfant analysés ; AZT : zidovudine ; AZT\* : zidovudine donnée en dose unique ; NVP : névirapine ; 3TC : lamivudine

<sup>1</sup> Dabis 1999, <sup>2</sup> Wiktor 1999, <sup>3</sup> Petra Study Team 2002, <sup>4</sup> Jackson 2003 et Moodley 2003, <sup>5</sup> Taha 2003

#### 2.4.2. *Des régimes courts d'antirétroviraux bien tolérés chez la mère et le nouveau-né*

La tolérance biologique de ces régimes d'antirétroviraux semble acceptable, les anomalies biologiques rapportées étant rapidement réversibles tant chez la mère que chez l'enfant (*Dabis 1999; Guay 1999; Wiktor 1999; Petra study team 2002*). Il n'a pas été rapporté d'excès de mortalité néonatale chez les enfants de l'essai Ditrane exposés à la zidovudine en comparaison à ceux du groupe placebo (*Dabis 2001*). De même, la prévalence des malformations congénitales était similaire chez les enfants exposés à divers régimes antirétroviraux par rapport à ceux constituant les groupes placebo (*Dabis 1999; Petra study team 2002*).

#### 2.4.3. *Le défi soulevé par l'émergence de résistances consécutives à l'administration de ces régimes courts d'antirétroviraux*

En revanche, des résistances virales consécutives à l'administration de ces régimes courts d'antirétroviraux ont été décrites et pourraient à terme poser un problème en réduisant l'efficacité du traitement antirétroviral futur de ces mères et de leurs enfants infectés par le VIH. Ce problème de mutations de résistances se retrouve essentiellement avec une molécule clé dans la diminution du risque de transmission mère-enfant du VIH : la névirapine en monodose, que celle-ci soit donnée seule ou en combinaison avec un autre antirétroviral, la zidovudine par exemple. Dans le contexte d'une prise en charge thérapeutique de ces mêmes femmes infectées par le VIH, le développement de résistances à la névirapine pourrait entraîner une diminution de l'efficacité des régimes contenant de la névirapine ou de l'efavirenz, deux molécules appartenant à la même classe d'antirétroviraux (les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) et étant les véritables clés de voûte des régimes de première ligne recommandés par l'OMS en Afrique (*WHO 2004*).

La prévalence de mutations de résistance à la névirapine développées suite à l'administration d'une dose de cette molécule varie selon les études et le moment où les mesures sont effectuées mais est très élevée, entre 25% et 45% tant chez la mère que chez l'enfant (*Eshleman 2001; Eshleman 2004a; Eshleman 2004b; Martinson 2004*). Des taux similaires ont pu être observés en Côte d'Ivoire et en Thaïlande dans des contextes où cette monodose de névirapine était couplée à un régime court de Zidovudine (*Chaix 2004; Jourdain 2004*).

Ceci s'explique par le fait que les qualités intrinsèques à la névirapine, la rendant si efficace en monodose pour diminuer la transmission mère-enfant du VIH, se retournent contre elle en terme de sélection de virus résistants. En effet, la demi-vie de cette molécule est particulièrement longue et elle a ainsi pu être détectée deux semaines après l'administration d'une monodose (*Muro 2005*). Si la névirapine peut ainsi contribuer à lutter contre la transmission du VIH au tout début de l'allaitement maternel, cela correspond également à une période pendant laquelle la mère et l'enfant sont exposés à une monothérapie de névirapine, propice au développement de résistances.

Afin d'éviter cela, une hypothèse a été évoquée et consiste à faire en sorte que la mère soit exposée à d'autres molécules antirétrovirales après l'accouchement, pour éviter cette période de monothérapie. Ainsi à Abidjan, des femmes infectées par le VIH ont reçu en sus de la monodose de névirapine, une bithérapie de zidovudine et de lamivudine dès le troisième trimestre de grossesse et prolongée trois jours après la naissance. Une telle stratégie a permis d'aboutir à un taux de résistance à la névirapine considérablement réduit : autour de 1% (*Chaix 2005*). Ces résultats extrêmement encourageants ont besoin d'être confirmés dans d'autres études, en particulier au sein de populations affectées par d'autres sous-types viraux.

D'une manière générale, la signification clinique de ces résistances demeure cependant importante à explorer à long terme pour mesurer l'ensemble du problème (*Bedikou 2005*).

#### 2.4.4. *L'espoir d'un accès généralisé aux multithérapies antirétrovirales*

La mise en place récente d'initiatives internationales visant à prendre en charge et traiter les patients infectés par le VIH en Afrique a changé la donne en ce qui concerne les interventions antirétrovirales visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH. L'OMS recommande en effet depuis 2004 que, comme en Europe ou aux Etats-Unis, les femmes enceintes infectées par le VIH en Afrique soient traitées par antirétroviraux lorsqu'elles en ont besoin pour leur propre santé (*WHO 2004*). Il convient donc de mettre en œuvre des stratégies modulées selon l'état d'avancement de la maladie chez la mère. Idéalement, les 10 à 20% de femmes enceintes infectées par le VIH les plus immunodéprimées et donc éligibles pour une multithérapie antirétrovirale hautement active (HAART) devront donc avoir accès à cette intervention afin d'améliorer leur état de santé, mais également pour limiter le risque de transmission du VIH à leur enfant. Les autres, moins affectées par la maladie, recevront un régime court, sûr et simple d'antirétroviraux destiné à prévenir la transmission mère-enfant de ce virus. La tolérance et l'efficacité sur le terrain de cette stratégie modulée sont en cours

d'évaluation au sein de plusieurs programmes opérationnels en Afrique. Les résultats préliminaires de ces études sont encourageants (*Tonwe-Gold 2005; Toure 2005*) et soulignent ainsi la possibilité d'obtenir en Afrique des taux de transmission du VIH autour de l'accouchement aussi bas que ceux observés en Europe ou aux Etats-Unis grâce à des régimes antirétroviraux bien tolérés chez la mère et son enfant.

Nous avons donc vu dans ce chapitre que des régimes courts d'antirétroviraux administrés dès le troisième trimestre de grossesse étaient bien tolérés et permettaient de réduire efficacement le risque de transmission du VIH autour de l'accouchement. Ces régimes courts d'antirétroviraux permettent-ils une réduction globale du risque de transmission mère-enfant du VIH, c'est-à-dire en incluant la transmission par l'allaitement maternel ?

### **2.5. Efficacité à long terme des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement**

L'efficacité à long terme des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement a été évaluée pour quatre des essais présentés précédemment dans le chapitre 2.4.1 et le tableau 2, les données des deux essais réalisés en Côte d'Ivoire ayant été analysées ensemble (*Leroy 2002; Petra study team 2002; Jackson 2003*).

Nous détaillons les résultats de cette efficacité à 18 mois dans le tableau 3 présenté sur la page suivante. L'efficacité à long terme de la zidovudine évaluée dans le cadre des essais DITRAME et RETRO-CI, où l'allaitement maternel était pratiqué par 97% des femmes sur une durée médiane de 14 mois, est ainsi diminuée par rapport à celle qui avait été estimée deux mois après l'accouchement (26% vs. 41%). Chez les femmes les plus immunodéprimées, présentant moins de 500 CD4/mm<sup>3</sup>, une efficacité à long terme non significative de 4% (-30%-29%) avait par ailleurs été mise en évidence. Dans l'essai HIVNET 12, l'allaitement était pratiqué par 99% des femmes, mais sur une durée plus courte de neuf mois en médiane. Une efficacité à 18 mois de 41% avait été mise en évidence. En revanche, dans l'essai PETRA, où seulement trois femmes sur quatre allaitaient sur une durée médiane de sept mois, les taux de transmission du VIH à 18 mois n'étaient pas statistiquement différents entre les différents groupes de traitement.

**Tableau 3.** Efficacité à 18 mois des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement dans le cadre de quatre essais cliniques conduits en Afrique.

Nom de l'essai <i>Pays</i>	N	Traitement antirétroviral	Taux de transmission à 18 mois % (IC à 95%)	Efficacité % (IC à 95%)
DITRAME - RETRO-CI <sup>1</sup> <i>Côte d'Ivoire, Burkina Faso</i>	662	AZT Placebo	22,5 (17,6-27,3) 30,2 (25,0-35,4)	26 (2-44) -
PETRA <sup>2</sup> <i>Afrique du Sud, Ouganda, Tanzanie</i>	1501	AZT+3TC (a) AZT+3TC (b) AZT+3TC (c) Placebo	14,9 (9,4-22,8) 18,1 (12,1-26,2) 20,0 (12,9-30,1) 22,2 (15,9-30,2)	non statistiquement significatif
HIVNET 12 <sup>3</sup> <i>Ouganda</i>	633	NVP AZT*	15,7 (11,5-19,8) 25,8 (20,7-30,8)	41 (16-59) -

N : nombre de couples mère-enfant analysés ; AZT : zidovudine ; AZT\* : zidovudine donnée en dose unique ; NVP : névirapine ; 3TC : lamivudine

AZT+3TC (a) : régime donné en pre- intra- post-partum et postnatal ; AZT+3TC (b) : régime donné en intra-post-partum et postnatal ; AZT+3TC (c) : régime donné en intra partum

<sup>1</sup> Leroy 2002, <sup>2</sup> Petra Study Team 2002, <sup>3</sup> Jackson 2003

A long terme, les résultats de ces différentes études montrent ainsi une diminution, voire une perte, de l'efficacité des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement, du fait de l'existence d'une transmission postnatale du VIH liée à la pratique d'un allaitement maternel. Les bénéfices en terme de réduction de la transmission mère-enfant gagnés par l'utilisation de ces antirétroviraux ne sont donc pas maintenus à long terme. Il s'agit donc de compléter les interventions conduites autour de l'accouchement par des interventions postnatales, afin de réduire le risque global de transmission mère-enfant du VIH.

Quelles interventions sont envisageables en Afrique pour contrôler le risque de transmission du VIH pendant la période postnatale ? Que sait-on à l'heure actuelle de l'innocuité et de l'efficacité de ces interventions dans ce contexte africain ?



## 2.6. Interventions envisageables en Afrique pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH pendant la période postnatale

### 2.6.1. *Le dilemme de l'alimentation des enfants nés de mère infectée par le VIH en Afrique*

La pratique d'un allaitement maternel est un des modes de transmission privilégiés du VIH de la mère à son enfant. Dans ce contexte, éviter d'exposer l'enfant au lait maternel revient à supprimer ce risque, et constitue donc de prime abord une intervention de santé publique. Si une telle approche est actuellement en vigueur en Europe ou aux Etats-Unis, la problématique se pose différemment dans le contexte de pays moins économiquement favorisés, et ce tout particulièrement en Afrique.

En effet, les femmes enceintes infectées par le VIH en Afrique font face à un véritable dilemme concernant l'alimentation de leur futur enfant.

Le lait maternel est pour l'enfant l'aliment le plus nutritionnellement adéquat. D'une manière générale et en dehors du contexte particulier de l'infection par le VIH, il est recommandé par l'OMS et le fond des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) que les enfants soient allaités exclusivement pendant les six premiers mois de vie, puis que l'allaitement maternel soit poursuivi jusqu'à l'âge de deux ans tout en étant couplé avec l'introduction progressive d'aliments de complément adaptés aux besoins nutritionnels de l'enfant (*WHO 2003a*). Les bénéfices de l'allaitement maternel sont en effet multiples. Il constitue l'apport nutritionnel le mieux adapté au développement de l'enfant tout en étant gratuit. Il confère une protection contre les maladies diarrhéiques et les infections respiratoires, tout particulièrement au cours des trois premiers mois de vie, cette protection diminuant progressivement par la suite (*WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality 2000*). L'enjeu est d'autant plus important que ces événements morbides sont respectivement responsables de 16 et 21% des 4,4 millions de décès survenant chaque année chez les enfants âgés de moins de cinq ans en Afrique (*Bryce 2005*). L'allaitement maternel joue un rôle bénéfique sur le développement psychomoteur, cognitif et neurologique de l'enfant (*Angelsen 2001*). Par ailleurs, la pratique d'un allaitement maternel prolongé contribue à favoriser l'espacement des naissances à l'échelle de la collectivité (*Mondot-Bernard 1981*), ceci est d'autant plus important que l'accès aux structures de planification familiale reste à ce jour difficile en Afrique.

Mais en contrepartie et comme nous l'avons vu précédemment, la pratique d'un allaitement maternel dans un contexte où la mère est infectée par le VIH est responsable d'un

grand nombre de cas d'infections pédiatriques par ce virus. L'implication directe de ce constat réside dans un risque de mortalité considérablement accru chez ces enfants infectés avec une probabilité de survie inférieure à 50% à l'âge de deux ans (*Newell 2004a*), la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH étant à ce jour largement insuffisante à l'échelle du continent africain.

Plusieurs interventions sont envisageables pour réduire le risque de transmission du VIH lié à la pratique d'un allaitement maternel, certaines pragmatiques, d'autres plus théoriques. Les principales sont sans doute des interventions nutritionnelles de type alternatives à l'allaitement maternel prolongé, ou des interventions antirétrovirales reposant sur la prophylaxie d'antirétroviraux chez la mère et l'enfant pendant la période d'allaitement, ou encore sur la prise en charge clinique de la mère par multithérapie antirétrovirale (*Gaillard 2004; Rollins 2004*). Nous allons successivement présenter chacune de ces interventions en discutant par ailleurs leurs risques et avantages.

## 2.6.2. *Les alternatives à la pratique d'un allaitement maternel prolongé*

### 2.6.2.1. *Présentation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

La première intervention envisageable consiste à ne pas mettre en œuvre l'allaitement maternel, qui est remplacé par une alimentation de substitution à base de lait maternisé.

Une seconde intervention consiste à réduire la durée de l'allaitement maternel en favorisant la mise en œuvre d'un sevrage précoce à partir du quatrième ou du sixième mois de vie par exemple.

Une troisième intervention reposerait sur la promotion de la pratique d'un allaitement maternel exclusif, c'est-à-dire sans introduction de tout fluide ou solide autre que le lait maternel. Nous avons en effet vu précédemment que des études observationnelles avaient souligné que les enfants allaités exclusivement au cours des premiers mois de vie étaient moins à risque d'être infectés par le VIH en postnatal que ceux qui étaient allaités alors que d'autres aliments liquides (eau, jus de fruit) ou solides (bouillies) étaient introduits dans leur régime alimentaire (*Coutsoudis 2001; Iliff 2005*).

Ces deux dernières interventions peuvent être proposées ensemble pour n'en plus former qu'une seule : allaitement maternel exclusif avec mise en place d'un sevrage précoce.

### 2.6.2.2. *Obstacles à la mise en œuvre d'alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

Dans un contexte où ces pratiques sont différentes de la modalité d'alimentation infantile couramment pratiquée en Afrique, elles sont potentiellement stigmatisantes pour les femmes qui la mettent en œuvre (*Rankin 2005*). En effet, la pratique d'un allaitement maternel prolongé est socialement valorisée et correspond à une norme en Afrique, et ne pas le pratiquer ou le pratiquer différemment revient à s'exposer au risque d'être perçue comme étant porteuse d'une maladie, et en particulier du VIH.

Le coût de ces interventions constitue un obstacle à leur mise en œuvre. En effet, le coût des substituts de lait maternel est problématique pour la majorité des mères en Afrique. Ainsi par exemple, une boîte de lait maternisé au détail coûte 2.000 Francs CFA (environ 3 euros) à Abidjan, alors que l'on peut estimer que le revenu mensuel d'une famille vivant à Abobo, un quartier populaire de cette ville, est inférieur à 40.000 Francs CFA (environ 60 euros). A cela s'ajoute le coût du matériel nécessaire à la mise en œuvre d'une alimentation artificielle : casseroles et thermos pour bouillir l'eau et la stocker, biberons et tétines. Ce problème de coût existe lorsqu'une alimentation artificielle est débutée depuis la naissance, mais également lorsqu'un sevrage précoce est débuté chez des femmes allaitantes. En effet, à partir du sevrage précoce, l'enfant est trop jeune pour passer au plat familial mais a toujours besoin d'une source d'alimentation lactée substantielle devant être fournie par les substituts de lait maternel.

Par ailleurs, ces interventions sont potentiellement délétères pour la santé infantile si elles ne sont pas correctement pratiquées. Lorsqu'une alimentation artificielle est débutée depuis la naissance, le risque de transmission postnatale du VIH est alors complètement écarté, mais l'enfant est dès sa naissance exposé aux risques liés à une mise en œuvre inappropriée de l'alimentation artificielle : préparation du biberon avec de l'eau souillée, dilution inadéquate du lait maternisé, nombre de biberons inadéquat pour son âge. Lorsqu'elle est pratiquée dans de mauvaises conditions, l'alimentation artificielle est en effet associée avec un risque plus élevé de mortalité, en particulier de cause infectieuse (*Victora 1987; WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality 2000*). Afin de minimiser ces risques, cette intervention est de fait plus appropriée dans les milieux où l'accès à l'eau potable est une réalité. De même, si la mise en œuvre d'un sevrage précoce chez les femmes allaitantes permet de garder les bénéfices de l'allaitement maternel au cours des premiers mois de vie, il n'en demeure pas moins que l'enfant reste exposé au risque de contamination par le VIH au cours de cette période. Il s'agit donc de

déterminer la durée optimale d'allaitement en étudiant la balance des risques et des bénéfices. Un modèle mathématique a mis en évidence que cette durée était de quatre mois (*Nagelkerke 1995*).

On peut également s'interroger sur les répercussions en terme de santé reproductive que pourraient avoir de telles pratiques d'alimentation infantile. En effet, la réduction de la durée d'allaitement ainsi préconisée, en réduisant la stérilité post-partum, peut conduire à un risque accru de nouvelles grossesses, en particulier non désirées, en l'absence de pratiques contraceptives efficaces.

Enfin, la promotion de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé chez un sous groupe de femmes pourrait rendre difficile la communication d'informations concernant l'alimentation infantile en Afrique en polluant les messages de prévention sur cette thématique. Il serait alors délétère en terme de santé publique que des femmes qui ne sont pas infectées par le VIH mettent en oeuvre ces alternatives qui ne leur étaient pas destinées : on parle alors de "spill-over effect" (*Coutsoudis 2002*). L'évaluation de cet effet délétère potentiel devrait par conséquent également être effectuée, même si une telle étude s'avérerait difficile à mettre en oeuvre en pratique.

#### 2.6.2.3. *Innocuité et efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

Jusqu'à présent, l'évaluation de la pratique d'une alimentation artificielle en vue de réduire la transmission postnatale du VIH a été à notre connaissance uniquement évaluée au sein d'un essai clinique randomisé sur la pratique d'alimentation infantile conduit au Kenya (*Nduati 2000; Mbori-Ngacha 2001*) et d'une cohorte prospective mise en place en Ouganda (*Magoni 2005*).

Dans l'essai Kenyan, le risque de transmission postnatale du VIH a été mis en balance avec la survenue à deux ans d'événements morbides sévères et de décès. Nous avons précédemment rapporté les résultats de cette étude en terme de transmission postnatale du VIH (chapitre 2.2.2). Il ne fut rapporté ni excès de morbidité sévère ni de mortalité chez les enfants qui n'étaient pas allaités par rapport à ceux qui l'étaient. Cette étude a été la première à comparer la survenue de ces événements en fonction du mode d'alimentation, mais elle souffre cependant de biais ou de problèmes méthodologiques non négligeables. Les femmes incluses dans cette étude n'étaient pas représentatives de la population générale des femmes enceintes à Nairobi puisqu'elles étaient d'un niveau d'éducation relativement élevé (huit

années en médiane) et suffisamment aisées pour pouvoir acheter elles-mêmes les substituts de lait maternel. Les analyses ont été effectuées en "intention d'allaiter", c'est-à-dire en fonction du groupe d'alimentation infantile décidé lors du tirage au sort. Or, 96% des femmes du bras allaitement maternel ont été compliantes à cette pratique d'alimentation infantile, mais seules 70% des femmes du bras alimentation artificielle l'ont été. Ce biais abouti donc à une sous-estimation du risque de transmission postnatale. Enfin l'interprétation de la description des événements morbides était malaisée : à la lecture du manuscrit, il était en effet difficile de comprendre quelle gravité de morbidité était réellement rapportée (*Mbori-Ngacha 2001*). Ainsi par exemple, les événements morbides n'étaient pas différenciés suivant que l'enfant ait été hospitalisé ou pas. Par ailleurs, les investigateurs de cette étude avaient utilisé la définition de diarrhée recommandée par l'OMS (au moins trois selles liquides par jour pendant au moins deux jours), qui semble cependant peu adaptée à un contexte où nombre d'individus sont illettrés. Il n'était enfin fait mention d'aucune procédure de validation de ces événements morbides.

On peut noter qu'il fut mis en évidence dans ce même essai que la mortalité maternelle à deux ans était trois fois plus élevée chez les femmes allaitantes comparée à celle des mères ne pratiquant pas un allaitement maternel (*Nduati 2001*). Une méta-analyse récente regroupant l'ensemble des essais de prévention de la transmission mère-enfant du VIH de première génération conduits en Afrique (et incluant l'essai Kenyan), soit plus de 4.000 femmes, n'a en revanche pas mis en évidence de différence de mortalité entre les femmes allaitantes et celles qui n'allaitaient pas (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2005*). L'hypothèse suivante fut avancée pour expliquer la différence observée dans l'essai Kenyan : il est théoriquement possible d'observer des troubles nutritionnels graves conduisant à un excès de risque de décès chez les femmes infectées par le VIH qui allaitent par rapport à des femmes non allaitantes, mais cela n'est probable que si elles sont très avancées dans la maladie. Ces décès semblent donc plus liés à l'impact du VIH sur la santé de la mère qu'à l'effet des modalités d'alimentation infantile. Il a par ailleurs été récemment mis en évidence dans une étude conduite en Zambie, qui n'était pas incluse dans la méta-analyse, que la mortalité à un an était comparable entre des mères allaitant sur une longue période (15 mois en médiane) et des mères allaitant sur une période plus courte (quatre mois en médiane) (*Kuhn 2005b*).

Dans l'étude de cohorte réalisée en Ouganda, il a été proposé aux femmes infectées par le VIH de choisir soit une alimentation artificielle, soit un allaitement maternel sur une durée n'excédant pas six mois. L'évaluation fut réalisée à six mois et consista essentiellement à la

présentation des résultats de transmission postnatale : des taux de transmission de 17% (IC à 95% : 11-23) chez les enfants allaités (n=181) et de 5% (2-11) chez les non allaités (n=125) ont été rapportés. Des taux d'événements indésirables apparemment similaires ont été rapportés dans les deux groupes, sans pour autant que ces événements aient été clairement définis dans le manuscrit. De même, il fut mentionné que la croissance était similaire dans les deux groupes, mais les résultats n'ont pas été présentés en détail. Enfin, la méthodologie employée soulevait des questions tant au niveau de la définition des groupes d'allaitement que des analyses des taux de transmission mère-enfant. Nous avons écrit une lettre dans le journal AIDS afin de soulever ces problèmes méthodologiques et pour rappeler la complexité de l'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé dans le contexte africain (*Becquet 2005*). Cette lettre est présentée en annexe (page 234).

A notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour présenté en détail l'efficacité et l'innocuité d'une intervention visant à promouvoir la mise en œuvre d'un sevrage précoce. Une étude de cohorte (Vertical Transmission Study) est actuellement en cours en milieu rural en Afrique du Sud pour évaluer l'effet sur la réduction du risque de transmission postnatale du VIH de la promotion d'un allaitement maternel exclusif suivi d'un sevrage précoce à partir de six mois dans une population où la prévalence du VIH est élevée. Seuls les résultats d'issues de grossesse et de transmission du VIH autour de l'accouchement ont été présentés à ce jour (*Rollins 2005*). Un essai clinique randomisé est également en cours en Zambie (ZEBS - Zambian Exclusive Breastfeeding Study). La randomisation porte sur les conseils nutritionnels prodigués aux femmes : il est conseillé à un groupe de pratiquer un allaitement maternel exclusif puis de sevrer à partir du quatrième mois, et à l'autre groupe de pratiquer un allaitement maternel exclusif mais cette fois sans conseil de restriction particulier concernant la durée de l'allaitement. Le schéma d'étude ainsi que des études répondant à des objectifs secondaires ont été publiés (*Thea 2004; Kuhn 2005a; Kuhn 2005b; Semrau 2005*), mais l'étude répondant à l'objectif principal (innocuité et efficacité de l'intervention) n'a pas encore été publiée à ce jour.

#### 2.6.2.4. *Comment évaluer les alternatives à l'allaitement maternel prolongé ?*

L'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé est complexe et multicritère. Dans la mesure où ces interventions sont potentiellement stigmatisantes et délétères tant pour la santé maternelle que infantile, cette évaluation ne peut en effet pas se

limiter à la seule étude de l'efficacité de ces interventions dans la réduction du risque de transmission postnatale du VIH.

L'acceptabilité sociale de ces interventions est un critère essentiel. Idéalement, cette évaluation devrait être conduite auprès des mères, mais également auprès des personnels de santé censés aider à leur mise en oeuvre.

Il convient également d'évaluer l'impact de ces interventions sur la morbidité, la croissance et la mortalité des enfants. Un consensus a été établi stipulant que ces évaluations devraient se faire jusqu'à l'âge de 24 mois afin de déceler au mieux les effets délétères potentiels de ces interventions sur la santé du jeune enfant (*WHO 1998; Alioum 2001; Alioum 2003*). Chez les enfants allaités sevrés précocement, une attention toute particulière doit être apportée à cette évaluation pendant la période suivant le moment du sevrage.

La mesure du risque de transmission postnatale du VIH permet de mesurer l'efficacité de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Afin de pouvoir porter un diagnostic définitif du statut des enfants vis-à-vis de l'infection par le VIH, cette évaluation doit être réalisée une fois que les mères ont complètement cessé d'allaiter leur enfant.

Ces évaluations doivent être complétées par la mesure de l'incidence des nouvelles grossesses, en particulier non désirées, chez les femmes pratiquant des alternatives à l'allaitement maternel prolongé afin de mesurer l'impact de ces interventions en terme de santé reproductive.

Enfin, l'évaluation concomitante de ces critères permettra de réaliser une analyse de décision pour guider les recommandations en matière d'alimentation infantile chez les enfants exposés au VIH dans différents contextes africains.

### 2.6.3. *Expression et pasteurisation du lait maternel*

L'université de Pretoria en Afrique du Sud a élaboré une méthode de pasteurisation du lait maternel (Pretoria Pasteurization) visant à réduire la concentration en particules virales libres et cellulaires chez des mères infectées par le VIH (*Jeffery 2000*). L'intérêt de cette méthode est qu'elle a été élaborée pour pouvoir être utilisée facilement par les femmes en Afrique en utilisant un feu dans une cour ou un réchaud dans une cuisine. Le lait maternel est exprimé puis placé dans un récipient propre en verre. Pendant ce temps, la mère fait bouillir de l'eau dans une casserole. Une fois l'ébullition atteinte, l'eau est retirée du feu. Le récipient en verre est alors immédiatement placé dans l'eau pendant environ 20 minutes. Il a été mis en évidence que le lait maternel était alors maintenu à une température comprise entre 57 et

62°C. La mère peut retirer le lait du récipient une fois que la température de l'eau est suffisamment basse pour qu'elle puisse tremper son doigt dedans, ce qui rend cette méthode très pragmatique et adaptée à un contexte où les mères sont souvent illettrées ou n'ont ni montre ni thermomètre. En agissant de la sorte, le VIH contenu dans le lait maternel était inactivé (*Jeffery 2001*). Le lait ainsi préparé restait stérile pendant quatre heures, voire même pendant 12 heures en étant conservé dans son récipient d'origine au réfrigérateur (*Jeffery 2003*).

Une autre méthode visant à désactiver le VIH contenu dans le lait maternel grâce à une source de chaleur très puissante fut également étudiée (Flash Heat Treatment) (*Chantry 2000*). Cette méthode est cependant beaucoup moins pragmatique que la première et ne semble pas être particulièrement adaptée au contexte africain. Elle nécessite en effet une source de chaleur très puissante, difficile à obtenir dans une cour ou une cuisine.

Ces deux méthodes ont été récemment comparées afin d'évaluer leur efficacité à éliminer le virus contenu dans le lait mais également d'étudier la stérilité et la préservation des qualités nutritionnelles du lait maternel ainsi traité (*Israel-Ballard 2005*). Les résultats furent très encourageants pour les deux méthodes, tant au niveau de la dénaturation du virus que de la préservation des qualités anti-infectieuses ou nutritionnelles du lait maternel. Le "Flash Heat Treatment" semblait néanmoins plus efficace que la première méthode pour dénaturer complètement le VIH.

Ces méthodes sont particulièrement intéressantes, mais restent à ce jour très théoriques. Leur avantage principal réside dans le coût réduit nécessaire à leur mise en œuvre. Mais on peut s'interroger sur la faisabilité de telles méthodes à long terme et en continu. Les mères seront-elles suffisamment motivées pour utiliser systématiquement ces méthodes tout au long de la période de lactation ? Seront-elles réalisées dans des conditions d'hygiène acceptables ? De telles méthodes ne risquent-elles pas de stigmatiser les mères ? La réalisation d'une étude prospective conduite sur un large échantillon de mères infectées par le VIH permettrait de répondre à ces interrogations. Ces méthodes de pasteurisation du lait maternel pourraient également être mises en œuvre uniquement à partir d'un certain âge, lorsque l'enfant est moins fragilisé, et ainsi faire suite à une période d'allaitement maternel exclusif par exemple (*Rollins 2004*). Mais là encore, une telle approche n'a pas été évaluée en pratique.



#### 2.6.4. *L'allaitement par une nourrice et les banques de lait*

L'allaitement par une nourrice et la création de banques de lait sont deux interventions essentiellement théoriques dont la mise en œuvre se heurte à d'importantes difficultés pratiques. Les nourrices ou les donneuses de lait doivent être systématiquement dépistées. En outre, l'incidence du VIH est très importante en Afrique, une incidence annuelle de 1% a par exemple été mise en évidence en 2002 chez les femmes en âge de procréer à Abidjan en Côte d'Ivoire (*Sakarovitch 2004*). Ces femmes devraient alors être régulièrement re-dépistées, ce qui pose un problème évident de faisabilité. Par ailleurs, de telles pratiques seraient sans doute particulièrement stigmatisantes.

#### 2.6.5. *Interventions antirétrovirales destinées à réduire la transmission postnatale du VIH*

De nouvelles voies de recherche sont actuellement à l'étude et reposent sur l'administration d'antirétroviraux à la mère et/ou au nouveau-né tout au long de la période d'allaitement (*Gaillard 2004*). Il est possible d'envisager ces nouvelles pistes avec l'accès aux antirétroviraux qui se fait jour en Afrique.

Un premier essai clinique, intitulé SIMBA, a été conduit en Ouganda et au Rwanda où les mères infectées par le VIH ont reçu à partir du troisième trimestre de grossesse un régime court de zidovudine et de didanosine, puis ont été randomisées pour recevoir soit de la névirapine soit de la lamivudine tout au long de la période d'allaitement. Les résultats préliminaires furent rapportés avec des taux de transmission postnatale du VIH autour de 1% dans les deux groupes, mais ces chiffres sont difficiles à interpréter car les enfants n'ont été allaités que pendant trois mois (*Vyankandondera 2003*). De plus, le risque global de transmission n'avait pas été précisé.

Un second essai clinique randomisé, intitulé MASHI, a été conduit en Afrique du Sud. Les mères ont été randomisées dans les groupes suivants : allaitement maternel pendant six mois avec zidovudine donnée à l'enfant tout au long de la période d'allaitement, ou alimentation artificielle depuis la naissance avec zidovudine donnée à l'enfant pendant un mois. Des résultats préliminaires ont été récemment rapportés, mettant en évidence un taux de transmission mère-enfant à sept mois significativement moins élevé dans le bras alimentation artificielle que dans l'autre bras (5,6% vs. 9,1%), mais d'une mortalité significativement plus élevée dans le bras alimentation artificielle que dans l'autre (9,3% vs. 4,9%) (*Shapiro 2005c*). La publication définitive et à plus long terme permettra de trancher sur l'innocuité et

l'efficacité de ces interventions destinées à prévenir la transmission mère-enfant pendant la période postnatale.

Une autre intervention de prévention mérite enfin d'être évaluée pour réduire la transmission postnatale du VIH : un traitement anti-rétroviral hautement actif chez les femmes allaitantes avec indication thérapeutique pour leur propre prise en charge (*Gaillard 2004*). Jusqu'à présent, l'utilisation de multithérapies antirétrovirales était limitée aux seuls pays développés, où il était également recommandé aux mères de ne pas allaiter leur enfant. L'utilisation d'antirétroviraux pour leur propre santé chez des mères allaitantes pourrait apporter de nouveaux espoirs en matière de réduction de la transmission postnatale du VIH en Afrique. En effet, ces traitements permettant de diminuer la charge virale plasmatique, on peut supposer qu'ils agissent également sur la charge virale du lait maternel. Or, la charge virale dans le lait maternel est un déterminant de la transmission postnatale, indépendant de la charge virale plasmatique (*John 2001; Manigart 2004*). Ainsi, la transmission du VIH par le lait maternel pourrait être substantiellement réduite, ce qui permettrait aux enfants nés de mère infectée par le VIH de pouvoir bénéficier des avantages de l'allaitement maternel avec un risque moindre de transmission postnatale (*Semba 1999; Rousseau 2003*). Cependant, une différence dans la diffusion des antirétroviraux entre les deux compartiments, sanguins et lait maternel, pourrait induire une répllication virale locale différente aboutissant à une compartimentalisation des virus distincte entre le plasma et le lait maternel. Le risque serait alors d'une part de sélectionner des virus résistants dans le compartiment "lait maternel" et d'autre part de les transmettre à l'enfant par l'allaitement (*Becquart 2002*).

Certaines de ces questions de recherche ont été récemment étudiées dans une étude conduite chez une vingtaine de femmes infectées par le VIH, allaitantes et traitées par multithérapie antirétrovirale (*Shapiro 2005a; Shapiro 2005b*). Une suppression de la charge virale libre a été mise en évidence chez ces femmes, tandis que la charge virale cellulaire restait décelable chez plus de la moitié des mères. Des concentrations élevées de nevirapine ont été mises en évidence chez les enfants allaités par ces mères, suggérant qu'ils pourraient à la fois bénéficier des effets bénéfiques (prophylaxie contre l'infection par le VIH pendant l'allaitement) mais aussi néfastes (problèmes de tolérance et de mutations de résistance) de cette diffusion d'antirétroviraux. D'autres études sont nécessaires pour étudier ces questions de recherche importantes dans d'autres circonstances, chez des patients infectés par d'autres sous-types viraux et sur des échantillons de taille plus importante. En effet, ces informations sont

capitales à comprendre pour moduler la prise en charge des femmes infectées par le VIH alors qu'elles allaitent, comme c'est couramment le cas en Afrique.

#### 2.6.6. *Recommandations internationales actuelles concernant les modalités d'alimentation infantile des enfants exposés au VIH*

Les recommandations formulées par l'OMS et l'UNICEF précisent que, dans l'état des connaissances actuelles, il est conseillé aux mères infectées par le VIH en Afrique (*WHO 2003b*) :

- d'éviter l'allaitement maternel si les produits de remplacement sont acceptables, faisables, abordables sur le plan financier, durables et sans danger ;
- dans le cas contraire, de pratiquer un allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de la vie. Afin de minimiser le risque de transmission du VIH, il faudrait arrêter l'allaitement maternel dès que possible, en tenant compte des circonstances locales, de la situation individuelle de la femme et des risques que présentent les produits de remplacement.

#### 2.6.7. *Vers la création de projets de recherche pour évaluer des interventions visant à prévenir la transmission postnatale du VIH*

Force est de constater que l'on en sait finalement peu en ce qui concerne l'acceptabilité, la tolérance et l'efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé, dans le contexte que nous venons de relater. Le projet de recherche Ditrane Plus que nous allons décrire dans les chapitres suivants a été mis en place en 2001 à Abidjan en Côte d'Ivoire afin de contribuer à cette thématique de recherche en santé publique.



### **3. POPULATION ET METHODES**

Le programme ANRS 1201/1202 Ditrame Plus,  
Abidjan, Côte d'Ivoire (2001-2005)

Les résultats de l'essai Ditrane avaient montré qu'un régime court de zidovudine administré à des femmes enceintes dès le troisième trimestre de grossesse permettait de réduire le risque de transmission mère-enfant autour de l'accouchement (*Dabis 1999*). Néanmoins, l'efficacité de ce régime dépendait du niveau d'immunodépression de la mère, et aucune efficacité ne fut mise en évidence chez les femmes qui avaient moins de 500 CD4/mm<sup>3</sup> à leur inclusion dans l'étude (*Leroy 2002*). L'efficacité de ce régime simplifié de zidovudine était maintenue à long terme, mais l'existence d'une transmission postnatale non négligeable avait réduit cette efficacité (*Leroy 2002; Leroy 2003*).

Ces constats ont pleinement justifié la création en 2000 à Abidjan en Côte d'Ivoire du programme de recherche Ditrane Plus qui a évalué des régimes simplifiés d'antirétroviraux zidovudine, lamivudine et névirapine pour réduire plus efficacement la transmission mère-enfant du VIH, mais aussi des interventions conduites dans le post-partum pour prévenir la transmission postnatale du VIH et améliorer la prise en charge de l'enfant infecté.

Le programme Ditrane Plus a été financé par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) avec le soutien du ministère français des affaires étrangères et la coordination méthodologique de l'unité INSERM 593 de l'université Bordeaux 2 (U593). Ce projet a débuté en 2000 et comportait deux axes principaux de recherche :

- L'étude ANRS 1201 dont les investigateurs principaux étaient les Professeurs François Dabis (U593, Bordeaux) et Christiane Welffens-Ekra (Service de gynécologie obstétrique, CHU de Yopougon, Abidjan). L'objectif était d'évaluer des interventions antirétrovirales en peri-partum destinées à prévenir la transmission mère-enfant du VIH.
- L'étude ANRS 1202 dont les investigateurs principaux étaient le Docteur Valériane Leroy (U593, Bordeaux) et le Professeur Marguerite Timite-Konan (Service de pédiatrie, CHU de Yopougon, Abidjan). L'objectif était d'évaluer des interventions destinées à prévenir la transmission postnatale du VIH et à prendre en charge l'enfant infecté par le VIH.

Puis par la suite, d'autres axes de recherche ont été étudiés et rattachés à ce programme de recherche entre 2002 et 2004 :

- L'étude ANRS 1253 dont les investigateurs principaux étaient Annabel Desgrées du Loû (IRD - CEPED, Paris) et Benjamin Zanou (ENSEA, Abidjan). L'objectif était d'évaluer l'impact de la connaissance du statut VIH sur les comportements sexuels, de procréation et en matière d'alimentation.
- L'étude ANRS 1209 dont l'investigateur principal était le Professeur François Dabis. L'objectif était d'étudier la tolérance des antirétroviraux chez des enfants exposés à ces molécules in utero et en période néonatale immédiate.
- L'étude ANRS 1263 dont les investigateurs principaux étaient le Professeur Christine Rouzioux (Hôpital Necker, Paris) et le Docteur François Rouet (CeDReS, Abidjan). L'objectif était de développer et évaluer la validité de la technique de PCR en temps réel pour le dépistage précoce de l'infection pédiatrique par le VIH et d'étudier le développement des mutations de résistance consécutives à l'administration de régimes courts d'antirétroviraux visant à prévenir la transmission mère-enfant.

L'ensemble du programme de recherche Ditrane Plus a été approuvé en France par le comité d'éthique de l'ANRS et en Côte d'Ivoire par le Ministère Ivoirien de la Santé Publique sur proposition du comité d'éthique du Programme National de Lutte contre le Sida.

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent principalement dans le cadre de l'étude ANRS 1201/1202 Ditrane Plus visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH.

### **3.1. Caractéristiques démographiques et situation épidémiologique du VIH à Abidjan en Côte d'Ivoire**

L'étude Ditrame Plus s'est déroulée à Abidjan, la capitale économique de Côte d'Ivoire, qui comptait environ 3.500.000 habitants en 2004. Selon l'enquête démographique de santé réalisée en Côte d'Ivoire en 1999 (*Institut National de la Statistique (Côte d'Ivoire) 2001*), à Abidjan, 75% des femmes étaient d'un niveau d'instruction primaire ou inférieur et 35% rapportaient ne pas avoir travaillé au cours des douze derniers mois, 91% des logements étaient équipés d'électricité, 98% d'un robinet au moins dans la cour et 33% d'un réfrigérateur.

A Abidjan en 1999, l'âge médian des femmes à la première naissance était de 19 ans, et 12% des adolescentes de 15 à 19 ans avaient déjà commencé leur vie féconde. L'indice synthétique de fécondité y était de 3,5 enfants par femme, avec un intervalle inter-génésique médian de 41 mois parmi les femmes ayant au moins eu une grossesse. Parmi les enfants nés au cours des cinq dernières années à Abidjan, 96% avaient été allaités, la durée médiane d'allaitement étant de 16 mois. Le quotient de mortalité infantile à Abidjan était de 80‰ et celui de mortalité juvénile de 42‰.

Il a été estimé à la fin de l'année 2003 (*UNAIDS 2004*) que 570.000 personnes (IC 95% : 390.000-820.000) étaient infectées par le VIH en Côte d'Ivoire, dont 300.000 femmes en âge de procréer (210.000-420.000). Selon les données de surveillance sentinelle récoltées dans des services de consultation prénatale, la prévalence de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes en 2002 était de 10,3% dans les sites urbains et de 7,4% à Abidjan (*UNAIDS 2004*).

### **3.2. Organisation de l'étude Ditrame Plus**

#### *3.2.1. Le programme PAC-CI*

Depuis 1995, plusieurs projets de recherche sur le VIH/SIDA ont été réalisés en Côte d'Ivoire et financés par l'ANRS et le Ministère français des Affaires Etrangères, réunis au sein de "L'Action Coordonnée N°12" (AC-12). Depuis 1996, une convention signée entre le Ministre Ivoirien de la Santé Publique, le Ministre Ivoirien de l'Economie et des Finances, le Directeur de l'ANRS, et le Ministre Français des Affaires Etrangères a fondé le programme PAC-CI, qui réunit tous les partenaires français et ivoiriens participant aux recherches financées par l'AC-12 en Côte d'Ivoire. L'objectif global du programme PAC-CI était de développer la recherche clinique sur le VIH/SIDA sur le site d'Abidjan en Côte d'Ivoire.



Ces projets de recherche sont orientés sur des aspects de recherche opérationnelle clinique, biologique, et épidémiologique qui répondent aux besoins du PNLS/MST/TUB ivoirien (Programme National de Lutte contre le VIH/SIDA, les Maladies Sexuellement Transmissibles et la TUBerculose). Parallèlement à ces activités de recherche, le programme PAC-CI a pour vocation la formation à la recherche de professionnels ivoiriens dans le domaine du VIH/SIDA.

La plupart des travaux scientifiques menés dans le cadre du programme PAC-CI sont réalisés avec l'appui de l'unité INSERM 593 de Bordeaux et placés sous la coordination des Professeurs Thérèse N'Dri-Yoman (Université de Cocody, Abidjan) et Roger Salamon (Unité INSERM 593, Bordeaux).

Le projet de recherche Ditrane Plus s'inscrit donc de fait dans le cadre du programme PAC-CI.

### 3.2.2. *Sites servant au recrutement de femmes enceintes infectées par le VIH*

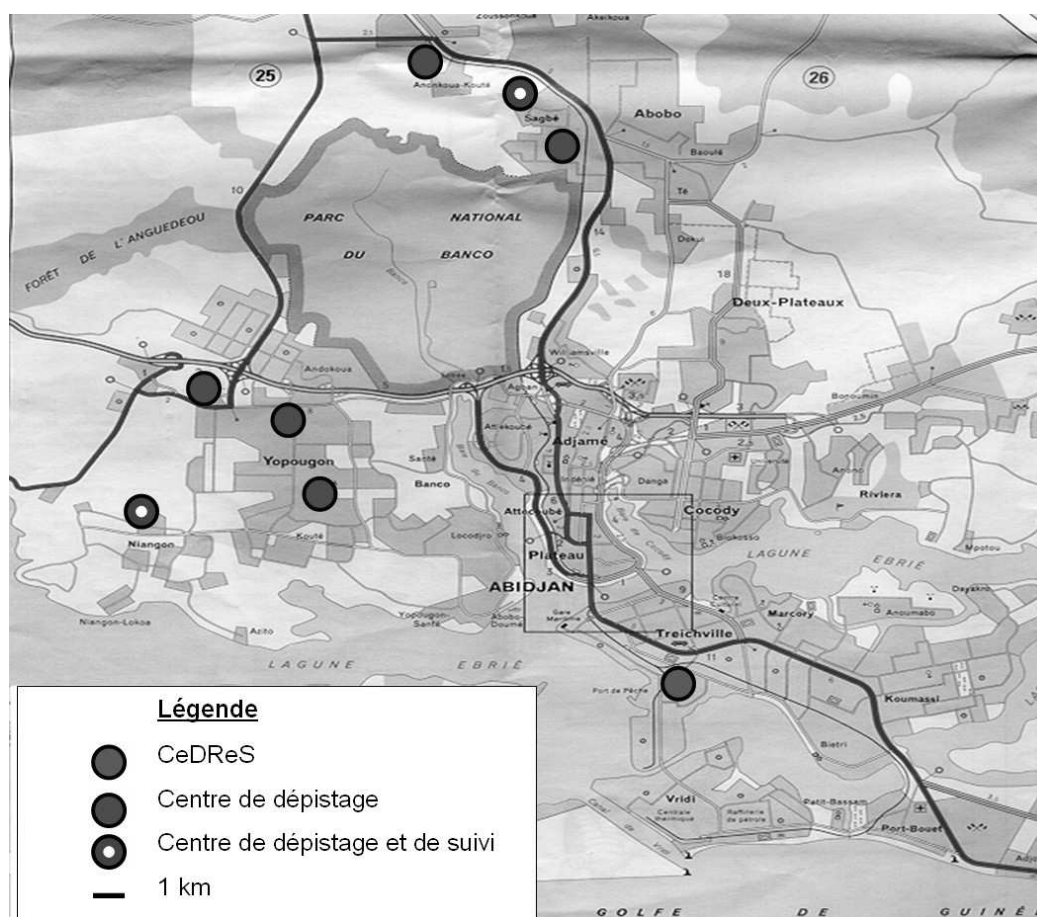
Afin de recruter des femmes enceintes infectées par le VIH, des services de dépistage du VIH ont été spécifiquement mis en place et intégrés au sein de services de consultation prénatale dans des formations de santé existantes. L'objectif était de recruter une population de femmes tout venant, représentative de la population générale des femmes enceintes à Abidjan.

Les services de dépistage furent donc implantés dans six Formations de Santé Urbaine à base communautaire (FSUcom), largement utilisées par la population générale à Abidjan. Les FSUcom sont des structures privées à but non lucratif, gérées par des associations, et liées à l'Etat ivoirien par une convention de service public. La principale originalité de ces structures réside dans leur conseil d'administration composé de personnes n'appartenant pas au milieu médical et vivant dans le quartier où se situe la FSUcom.

Abidjan est constitué de dix communes, le projet Ditrane Plus a été implanté dans les deux plus peuplées qui sont aussi les plus économiquement défavorisées : Abobo et Yopougon. Les FSUcom suivantes furent choisies pour servir de sites de recrutement à cette étude : Anonkouakouté, Sagbé et Avocatier à Abobo, Niangon Sud, Toit Rouge et Ouassakara à Yopougon. Par ailleurs, un centre de dépistage fut également implanté dans le service de gynécologie obstétrique dirigé par le Professeur Welffens-Ekra au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Yopougon afin de participer au recrutement de femmes pour l'étude

Ditrane Plus. La localisation géographique de ces sites de dépistage est détaillée ci-dessous sur la figure 1.

**Figure 1.** Localisation des sites de dépistage, de suivi et du laboratoire de biologie (CeDReS) du projet Ditrane Plus à Abidjan en Côte d'Ivoire, 2000-2005.



Source : R. Becquet adapté de Michelin<sup>®</sup>, 2005

### 3.2.3. Sites servant au suivi des patientes incluses dans le projet

Deux des FSUcom servant de sites de recrutement ont été aménagées pour servir également de centres de suivi des patientes incluses dans l'étude Ditrane Plus : Avocatier et Niangon Sud (figure 1). Sur ces sites, de nouveaux bâtiments ont ainsi été spécifiquement conçus, construits et aménagés pour le projet Ditrane Plus. L'architecture de ces bâtiments était similaire de ceux déjà préexistants afin de minimiser le risque de stigmatisation des femmes qui seraient suivies dans notre étude.

Chacun de ces deux sites était organisé autour d'un patio utilisé comme un lieu de vie et servant de salle d'attente. Chaque site de suivi était constitué de plusieurs bureaux servant de

salles de consultation, un hôpital de jour, une pharmacie, un laboratoire où étaient effectués les prélèvements biologiques, une cuisine, une salle de saisie informatisée des données, une salle d'archivage des données et une salle de réunion. Les photographies présentées en page 58 illustrent l'organisation de ces sites.

#### 3.2.4. *Laboratoire de référence pour les examens biologiques*

Le Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDReS) implanté au CHU de Treichville (figure 1) était le laboratoire de référence pour les examens biologiques réalisés dans le cadre de l'étude Ditrane Plus, comme c'est le cas pour l'ensemble des projets réalisés au sein du programme PAC-CI. Ce laboratoire a été dirigé jusque fin 2004 par Docteur François Rouet, puis par Professeur Hervé Ménan.

Ce laboratoire de référence a contribué à la formation des laborantins des FSUcom sélectionnées comme sites de recrutement pour l'étude et y a régulièrement effectué des contrôles de qualité. L'ensemble des examens biologiques prévus dans le cadre de l'étude Ditrane Plus a été réalisé au CeDReS, plusieurs coursiers assurant quotidiennement le transport des prélèvements entre les différents sites de l'étude et ce laboratoire. Ces prélèvements y ont également été préparés en vue de constituer la bibliothèque de l'étude Ditrane Plus.

#### 3.2.5. *Equipe du projet de recherche Ditrane Plus*

Le projet de recherche Ditrane Plus était coordonné à Abidjan par le Docteur Laurence Béquet, assistante technique du Ministère français des Affaires Etrangères, avec l'appui des Docteurs Ida Viho et Didier Ekouevi. Ils ont assuré la supervision de l'équipe pluridisciplinaire d'une soixantaine de personnes spécifiquement employées par l'étude Ditrane Plus : médecins, pédiatres, sages-femmes, infirmiers, puéricultrices, psychologues, travailleurs sociaux, nutritionnistes, biologistes, pharmaciens et bénévoles des associations de patientes infectées par le VIH. Nombre de ces personnels de santé avaient précédemment été employés et formés dans le cadre de l'essai Ditrane. Des ateliers de travail sur les thèmes suivants ont été mis en œuvre afin de parfaire cette formation : dépistage de l'infection par le VIH, prise en charge psychosociale des patients, pratiques d'alimentation infantile, planification familiale, soins obstétricaux, prise en charge clinique de l'adulte et de l'enfant.

La composition du groupe de travail de l'étude Ditrane Plus est détaillée en Annexe (page 223).

## Quelques photographies du centre de suivi d'Avocatier - Projet Ditrame Plus

Source : R. Becquet, 2003



Entrée de la FSUcom d'Avocatier



Entrée du centre de suivi



Patio



Salle de saisie



Pharmacie



Salle de prélèvements

### 3.3. Critères d'inclusion dans l'étude Ditrane Plus

Le dépistage vis-à-vis de l'infection par le VIH a été proposé à toutes les femmes enceintes se présentant en consultation prénatale dans les sites de recrutement précédemment décrits. L'algorithme de dépistage reposait sur l'utilisation de tests rapides de détection des anticorps dirigés contre le VIH, facilement utilisables sur les sites et permettant un rendu rapide du résultat. Les prélèvements furent techniqués par le test rapide Determine<sup>®</sup>. Un diagnostic de non infection reposait sur ce seul test lorsque le résultat était négatif. En cas de test positif, un deuxième test rapide de confirmation permettant de distinguer le VIH-1 du VIH-2 était utilisé (Genie II<sup>®</sup>). En cas de discordance entre les deux résultats des tests, le prélèvement était envoyé au CeDReS afin de poser un diagnostic définitif. Enfin, les diagnostics positifs étaient confirmés sur un deuxième prélèvement lorsque les femmes revenaient. Cet algorithme de dépistage a été validé par une étude qui mit en évidence des degrés de sensibilité et spécificité comparables à la méthode de diagnostic ELISA ainsi qu'une bonne capacité à différencier une infection par le VIH de type 1 d'une infection de type 2 (Rouet 2004).

Suite à ce test de dépistage, les femmes pouvaient être incluses dans l'étude Ditrane Plus lorsqu'elles présentaient les critères suivants :

- femme enceinte dépistée vis-à-vis de l'infection par le VIH sur un des sites sélectionnés, ayant bénéficié d'un conseil pré et post test et ayant pris connaissance de son statut sérologique ;
- infectée par le VIH de type 1 ou coinfectée par les VIH de type 1 et 2 ;
- âgée d'au moins 18 ans ;
- dont l'âge gestationnel, estimé selon la meilleure méthode disponible, est de au moins 32 semaines révolues d'aménorrhées ;
- ayant un taux d'hémoglobine au moins égal à 7g/dL ;
- dont la résidence permanente se situe dans les limites d'Abidjan de telle sorte que le suivi soit envisageable selon le protocole de l'étude ;
- et ayant signé ou paraphé le formulaire de consentement de l'étude après avoir reçu une information éclairée.

Les critères d'exclusion ont concerné les femmes mineures et celles pour lesquelles la barrière du langage ne permettait pas une information et un suivi dans l'étude.

### **3.4. Interventions visant à réduire la transmission mère-enfant du VIH évaluées dans le cadre de l'étude Ditrame Plus**

#### *3.4.1. Régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum*

Deux régimes thérapeutiques d'antirétroviraux furent successivement évalués dans le cadre de l'étude Ditrame Plus.

Le premier régime, évalué de mars 2001 à septembre 2002, consistait en un traitement pre-partum de zidovudine débuté dès la 36<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (2 comprimés par jour de 300mg per os). Une dose de charge de 600mg de zidovudine était prise au début du travail, en plus de la dose du jour. En même temps que cette dose de charge, la mère prenait un traitement minute d'un comprimé de névirapine (200mg per os). Le nouveau-né recevait dès sa naissance un traitement d'une semaine de zidovudine sous forme de sirop administré par la mère (2mg/kg toutes les six heures). Au deuxième jour de vie, le nouveau-né prenait également un traitement minute de névirapine, administré par l'équipe de suivi lors de la première visite de suivi (2mg/kg).

Le second régime, évalué de septembre 2002 à août 2003, consistait en un traitement pre-partum de zidovudine et de lamivudine donné sous forme combinée (Combivir<sup>®</sup>) débuté dès la 32<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhées (2 comprimés de Combivir<sup>®</sup> par jour administrés per os : 300mg de zidovudine, 150mg de lamivudine). Ce traitement était poursuivi chez la mère pendant trois jours après l'accouchement. Une dose de charge de 600mg de zidovudine et de 300mg de lamivudine était prise au début du travail, en plus de la dose du jour. En même temps que cette dose de charge, la mère prenait un traitement minute d'un comprimé de névirapine (200mg per os). Le nouveau-né recevait dès sa naissance un traitement d'une semaine de zidovudine sous forme de sirop (2mg/kg toutes les six heures). Au deuxième jour de vie, le nouveau-né prenait également un traitement minute de névirapine dans les mêmes conditions que précédemment (2mg/kg).

En pratique, la mère recevait lors de son inclusion un paquet renfermant une semaine de traitement pre-partum, ainsi que les composantes intra partum du régime à prendre au début du travail. Une deuxième dose de névirapine était donnée en cas de faux travail. Puis le traitement était distribué aux mères au fur et à mesure de l'avancement de sa grossesse, à chaque fois pour une durée de quinze jours. Immédiatement après l'accouchement, les bouteilles de sirop de zidovudine et de nevirapine pour l'enfant étaient données à la mère.

### 3.4.2. *Alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

Des interventions nutritionnelles visant à réduire la transmission mère enfant du VIH par l'allaitement maternel étaient systématiquement proposées aux femmes incluses dans l'étude Ditrane Plus, dès la période prénatale et de la façon suivante.

Dès l'inclusion dans l'étude, un premier tête-à-tête était organisé avec la mère afin de discuter de l'alimentation future de son enfant. Il lui était expliqué que le VIH se transmettait par l'allaitement maternel, et que des alternatives à l'allaitement maternel prolongé existait. Cet entretien était l'occasion de détailler les avantages (réduction du risque de transmission du VIH en postnatal) et les inconvénients (la possible stigmatisation et les répercussions potentiellement néfastes de ces pratiques sur la santé infantile) de ces interventions nutritionnelles. Deux alternatives à l'allaitement maternel prolongé étaient hiérarchiquement présentées. La première option mise en avant consistait à promouvoir la pratique d'une alimentation artificielle depuis la naissance. La seconde option reposait sur la pratique d'un allaitement maternel exclusif, c'est-à-dire sans introduction d'autres fluides ou aliments semi solides ou solides que le lait maternel, avec la mise en place d'un sevrage précoce au cours du quatrième mois postnatal.

A l'issue de cette visite d'inclusion, il était demandé à la mère si a priori elle avait décidé de mettre en œuvre l'une de ces deux options, et si oui de préciser laquelle. Puis la femme était revue lors des consultations pre-partum bimensuelles, de façon différenciée en fonction du choix formulé. Chacune de ces visites était l'occasion de rediscuter avec elle de son choix en matière d'alimentation infantile. Elle avait ainsi à chaque visite l'opportunité de formuler son choix, ou de confirmer ou infirmer le choix qu'elle avait formulé auparavant.

Dans tous les cas, la mère était soutenue dans son propre choix par le personnel de santé du projet. Elle recevait une formation où il lui était appris à pratiquer l'alimentation de son choix. A celles ayant choisi de ne pas allaiter, cette formation consistait en un apprentissage de la dilution du lait maternisé, du nettoyage des biberons et tétines, et de l'utilisation de l'eau bouillie. Il était expliqué aux femmes ayant choisi d'allaiter les principes de l'allaitement maternel exclusif et d'expression du lait maternel. Des sels de réhydratation orale ont également été distribués à toutes les femmes.

Il était par ailleurs gratuitement fourni à chaque femme le matériel et le lait maternisé nécessaires à la mise en œuvre de l'intervention nutritionnelle choisie. Aux femmes ayant choisi de ne pas allaiter, il fut distribué les ustensiles nécessaires à la pratique d'une alimentation artificielle dans de bonnes conditions d'hygiène (casserolles, thermos, biberons, tétines, goupillon, tasses). Il leur fut également proposé de prendre un comprimé d'un

inhibiteur de la montée laiteuse, la Cabergoline (*European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition 1991*). Les quantités de lait maternisé nécessaires leurs étaient distribuées tout au long du suivi, jusqu'à ce que l'enfant ait atteint l'âge de neuf mois. Aux femmes ayant choisi d'allaiter et de mettre en œuvre un sevrage précoce, la quantité nécessaire de lait maternisé leur était fournie du début du sevrage jusqu'à ce que l'enfant ait atteint l'âge de neuf mois.

### **3.5. Interventions associées**

#### *3.5.1. Supplémentation en vitamines et minéraux*

Une dose quotidienne de multivitamines était fournie à chaque femme de son inclusion dans l'étude jusqu'à une semaine post partum. La composition de ces multivitamines correspondait à celle dont l'efficacité dans la réduction des risques de mortalité, petit poids de naissance et prématurité avait été démontrée au cours d'un essai clinique randomisé en Tanzanie (*Fawzi 1998*).

Conformément aux recommandations de l'OMS (*WHO 1999*), chaque femme a reçu une dose de 200.000 unités internationales de vitamine A quatre semaines après son accouchement afin de couvrir les besoins des premiers mois post-partum.

Conformément aux recommandations nationales ivoiriennes, chaque femme a également reçu quotidiennement une prophylaxie de l'anémie constituée de 120mg de fer élémentaire et de 0,50mg d'acide folique, et ce de son inclusion dans l'étude à une semaine post-partum.

#### *3.5.2. Vaccinations*

Les enfants inclus dans l'étude Ditrane Plus ont été vaccinés suivant le calendrier prévu par le Programme Elargi de Vaccination en Côte d'Ivoire et contre l'*Hemophilus Influenzae B* dont les doses furent gracieusement offertes par Sanofi Pasteur MSD.

#### *3.5.3. Prophylaxie des infections opportunistes chez les enfants infectés par le VIH*

Tous les enfants infectés par le VIH ont reçu une prophylaxie des infections opportunistes par Cotrimoxazole à raison de 25mg/kg/jour, dès leur diagnostic d'infection par



le VIH et jusqu'à leur premier anniversaire. L'objectif de cette prophylaxie était d'éviter la mortalité précoce liée à des maladies infectieuses évitables. Cette prophylaxie était également en conformité avec les recommandations formulées par l'OMS en 2000 (*WHO 2000*).



### **3.6. Modalités de suivi des couples mère-enfant dans le cadre de l'étude Ditrane Plus**

#### *3.6.1. Calendrier de suivi*

Vingt visites étaient prévues pour chaque couple mère-enfant dans le cadre du protocole Ditrane Plus. Il était demandé aux mères de se rendre sur les sites de suivi au deuxième jour de vie de l'enfant, puis toutes les semaines au cours des six premières semaines de vie, puis tous les mois du deuxième au neuvième mois de vie, et enfin tous les trois mois du neuvième au vingt-quatrième mois de vie. Afin de ne pas stigmatiser les mères incluses dans l'étude sur leur lieu d'accouchement, les données concernant la naissance de l'enfant étaient recueillies rétrospectivement lors de la visite effectuée au deuxième jour de vie de l'enfant.

En cas de maladie de la mère ou de l'enfant, les services dispensés dans le cadre de l'étude Ditrane Plus étaient disponibles entre les visites prévues par le protocole.

Le suivi des couples mère-enfant était monitoré en ligne. Une procédure de recherche active des perdus de vue était mise en œuvre si une visite prévue par le protocole était manquée. Dans ce cas, une des conseillères du projet se rendait discrètement au domicile de la mère afin de lui demander si elle souhaitait poursuivre sa participation dans l'étude.

Les frais de transport des mères de leur domicile aux sites du projet étaient pris en charge sur une base forfaitaire pour chacune des visites prévues par le protocole.

#### *3.6.2. Suivi clinique des couples mère-enfant*

Lors de chacune des visites prévues par le protocole, les constantes anthropométriques de l'enfant étaient mesurées par une infirmière dès son arrivée au centre de suivi. Une attention toute particulière a été portée à la formation des personnes chargées du recueil de ces données anthropométriques afin d'harmoniser la prise de ces mesures selon les recommandations en vigueur (*Cogill 2003*). Puis, l'enfant était vu en consultation par un médecin afin de réaliser un examen clinique et de notifier l'ensemble des événements intercurrents survenus depuis la visite précédente. Un examen clinique de la mère était effectué tous les trois mois. Des lits d'hospitalisation de jour étaient disponibles sur chacun des sites de suivi pour les patients nécessitant une mise en observation ou l'administration d'un traitement par voie parentérale. En cas de survenue de pathologie grave, les patients étaient adressés à un service hospitalier, de préférence au CHU de Yopougon. La totalité des frais

médicaux de la mère et de l'enfant étaient pris en charge par le projet pendant toute la durée de l'étude.

Un comité de validation des événements cliniques survenus chez l'enfant fut mis en place sur la base de l'algorithme utilisé dans le cadre de l'essai Cotrimo-CI qui avait précédemment été conduit à Abidjan (*Anglaret 1999*). L'objectif de ce comité était de valider rétrospectivement les événements morbides suivants survenus chez les enfants tout au long de leur suivi : diarrhée, infection respiratoire, malnutrition. Les médecins du comité de validation utilisaient collégialement toutes les sources d'information disponibles pour valider ces événements en basant leur jugement sur les trois définitions détaillées ci-après. Ce processus de validation a été réalisé a posteriori, en insu des pratiques effectives d'alimentation infantile. Une diarrhée était définie par au moins trois selles par jour pendant au moins deux jours, ou une diarrhée sans plus de précision mais étant soit associée à au moins un signe clinique de déshydratation, soit nécessitant une seconde consultation dans les 72 heures pour le même motif. Une infection respiratoire était définie par un tableau clinique compatible c'est-à-dire au moins une toux, une fièvre (température axillaire supérieure à 37°C) et un foyer auscultatoire. Une malnutrition était définie par une cassure ou une stagnation de la courbe de croissance staturo-pondérale ayant nécessité une réhabilitation nutritionnelle sur les sites de l'étude.

En cas de décès de l'enfant, une autopsie verbale était effectuée par un psychologue afin de connaître le plus précisément possible les circonstances de ce décès (*Kalter 1990*). Les dossiers clinique et hospitalier de l'enfant ainsi que cette autopsie verbale étaient indépendamment étudiés par deux pédiatres afin de formuler une cause probable de décès. En cas de discordance entre les causes évoquées par ces deux médecins, l'avis d'un troisième était sollicité.

### 3.6.3. *Suivi nutritionnel des enfants*

Tout au long du suivi, des conseils en matières d'alimentation infantile étaient prodigués à toutes les femmes incluses dans l'étude. Ces conseils visaient à aider les mères à positionner correctement leur bébé au sein, à réitérer les bénéfices d'un allaitement maternel exclusif, à les aider à correctement réaliser le sevrage ou encore à préparer correctement des biberons ou insistaient sur la façon de préparer et de cuisiner des aliments de complément nutritionnellement adéquats et disponibles sur les marchés. Ces conseils étaient donnés individuellement lors de tête-à-tête avec une diététicienne, ou lors de séances collectives.

Le couple mère-enfant était vu en consultation par une diététicienne lors de chaque visite prévue par le protocole afin de faire le point sur l'alimentation présente de l'enfant, aborder les difficultés rencontrées par la mère, vérifier que les pratiques d'alimentation infantile étaient correctement mises en œuvre (position adéquate pour allaiter, dilution appropriée des biberons, préparation correcte des aliments de sevrage) et planifier les changements futurs en matière d'alimentation infantile (sevrage, diversification alimentaire).

Les pratiques d'alimentation infantile ont été recueillies à chaque visite prévue par le protocole, par une conseillère qui n'avait pas personnellement conseillé la mère en matière d'alimentation infantile. Le questionnaire utilisé lors des visites post-natales est présenté en Annexe (page 224).

Il fut ainsi demandé à chaque visite si la mère avait donné depuis la dernière visite à son enfant du lait maternel et/ou du lait artificiel. Si la mère allaitait, des questions permettaient de recueillir si la mère pratiquait un allaitement à la demande et de comprendre les raisons pour laquelle l'enfant n'aurait par exemple pas été allaité tous les jours. En cas de pratique d'une alimentation artificielle, d'autres détails furent recueillis afin de mieux comprendre comment les mères la mettaient en œuvre : nombre de biberons, volume des biberons, méthode de préparation des biberons (type d'eau utilisée, utilisation du thermos, durée de stockage de l'eau).

Cet entretien était systématiquement complété par un rappel alimentaire des dernières 24 heures ainsi qu'un fréquentiel sur les six derniers jours. La personne interrogeant la mère passait systématiquement en revue à chaque visite une liste de liquides et d'aliments communément utilisés à Abidjan pour alimenter les jeunes enfants : eau (du robinet, stockée, bouillie ou minérale), jus de fruits, tisanes ou décoctions, bouillies de tubercules ou de céréales, légumes, fruits, produits laitiers, viande, œuf, poisson, féculents ou tubercules. Pour chacun de ces items, il était demandé à la mère s'il avait été donné la veille à l'enfant, et si oui le nombre de fois et en quelles quantités, puis s'il avait été donné au cours des six derniers jours, et si oui pendant combien de jours au cours de cette période. Ces informations ont été recueillies conformément aux recommandations formulées par l'OMS (*Gaillard 2001*).

Grâce à la collecte de ces informations, les modalités d'alimentation infantiles étaient détaillées avec une quasi-exhaustivité au cours des six premières semaines de vie (les visites étant hebdomadaire et l'interrogatoire alimentaire couvrant les aliments et liquides consommés au cours de la semaine précédente), puis avec une très grande précision jusqu'à la fin du suivi.

Grâce à l'ensemble des données alimentaires ainsi recueillies, les enfants furent à chaque visite classés en différentes catégories d'alimentation infantile. Pour ce faire, nous avons utilisé les définitions de l'OMS suivantes.

- Allaitement maternel exclusif : aucun aliment ou liquide, pas même de l'eau, n'avait été donné à l'enfant en supplément du lait maternel, à l'exception des médicaments pharmaceutiques ou des suppléments en vitamines ou minéraux (*WHO 1991*).
- Allaitement maternel prédominant : l'enfant était allaité mais recevait également des liquides à base d'eau (eaux, jus de fruit, tisanes) mais ne recevait ni lait maternisé, lait d'origine animale, aliment semi-solide (bouillies) ou solide (*WHO 1991*).
- Alimentation artificielle : l'enfant ne recevait pas du tout de lait maternel mais du lait artificiel (lait maternisé, lait d'origine animale) (*WHO 1993*).
- Alimentation mixte : l'enfant était allaité et recevait concomitamment du lait artificiel et/ou des aliments semi-solides ou solides (*WHO 1998*).

#### 3.6.4. Dépistage pédiatrique de l'infection par le VIH

Un prélèvement sanguin était systématiquement effectué chez l'enfant à deux jours de vie (J2), quatre et six semaines de vie (S4 et S6, respectivement), puis tous les trois mois de l'âge de trois mois jusqu'au deuxième anniversaire. Ces prélèvements constituèrent une bibliothèque gérée au CeDReS sous la supervision du Docteur François Rouet puis du Professeur Hervé Menan.

Le diagnostic d'infection par le VIH autour de l'accouchement a été systématiquement posé en utilisant la méthode de PCR en temps réel (*Rouet 2005*). Le prélèvement collecté à S4 était systématiquement analysé en ligne, et confirmé à S6 s'il était positif ou indéterminé. Si le prélèvement à S4 était positif, le prélèvement collecté à J2 était analysé. Ce diagnostic précoce permettait d'adapter la prise en charge pédiatrique avec le cotrimoxazole.

Afin de poser un diagnostic définitif d'infection par le VIH, le prélèvement collecté deux mois après l'arrêt de l'allaitement maternel fut systématiquement techniqué par PCR en temps réel chez les enfants exposés au moins une fois au lait maternel. Par ailleurs, une sérologie fut effectuée chez tous les enfants sur le prélèvement collecté à 18 mois de vie, ou sur celui collecté à deux ans si l'enfant était toujours allaité.

Le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH fut posé de la façon suivante dans Ditrane Plus. Un enfant était considéré comme infecté par le VIH in utero si la PCR réalisée à J2 était positive. Un enfant était considéré comme infecté en intra partum ou en postnatal précoce, s'il avait une séquence PCR négative à J2, puis positive à S4. Un enfant était considéré comme infecté en postnatal si la PCR réalisée à S4 était négative, et si au moins l'un des prélèvements collectés au-delà était positif (PCR positive avant 15 mois ou sérologie positive à partir de 18 mois).

Au cas où l'enfant était décédé ou perdu de vue, le dernier prélèvement disponible fut systématiquement techniqué par PCR en temps réel. Lorsqu'un enfant était diagnostiqué comme infecté par le VIH par cet algorithme, une analyse rétrograde des prélèvements disponibles entre ce test positif et le dernier test négatif disponible fut réalisée afin de réduire la fenêtre de temps pendant laquelle l'enfant avait été infecté en postnatal.

### 3.6.5. *La planification familiale proposée dans le cadre de l'étude*

Une des originalités du projet Ditrane Plus résidait dans son volet axé sur la planification familiale. En effet, dès les suites de l'accouchement, des moyens de contraception adaptés à leur pratique d'alimentation infantile furent systématiquement proposés et gratuitement fournis aux mères avec un suivi de leur situation contraceptive tout au long de l'étude au cours d'entretiens portant sur leurs désirs d'enfants ou de contraception et leurs choix et pratiques contraceptives. A la fin de l'étude, les femmes étaient orientées vers les services de planification familiale disponibles à Abidjan.

Chez les mères ayant choisi de pratiquer un allaitement maternel, l'accent fut mis sur une méthode contraceptive comportementale qui tire parti de l'infertilité naturelle temporaire que provoque l'allaitement : la Méthode Allaitement Maternel Aménorrhée ou méthode MAMA (*Linkages project 2002*). Pour utiliser la méthode MAMA, les trois conditions suivantes devaient être réunies : les règles n'ont pas repris chez la mère ; le bébé est nourri exclusivement ou quasi exclusivement au sein ; et le bébé est âgé de moins de six mois. Si l'une de ces conditions n'était plus remplie, la femme sortait de la méthode MAMA et un autre moyen de contraception lui était proposé. En seconde intention, les injectables (Depoprovera® ou Noristerat®) ou la pilule progestative ou oestro-progestative étaient proposés aux mères allaitantes.

Chez les mères pratiquant une alimentation artificielle, les moyens de contraception conseillés étaient les injectables ou la pilule oestro-progestative ou progestative.

Dans ce contexte, nous avons donc défini comme méthodes contraceptives modernes les moyens de contraception suivants : la méthode MAMA, les pilules progestative ou oestro-progestative et les injectables.

Quelle que soit la pratique d'alimentation infantile, des préservatifs étaient gratuitement disponibles tout au long de l'étude et leur utilisation était conseillée. Compte tenu du risque infectieux chez la femme infectée par le VIH, le dispositif intra-utérin ne fut proposé à aucune des femmes incluses dans cette étude. Par ailleurs, après l'accouchement et tout au long du suivi, une contraception d'urgence était systématiquement remise aux mères avec une explication des circonstances d'utilisation et du mode d'emploi. En cas de survenue de grossesse ultérieure, le désir de cette grossesse était abordé avec la mère et une interruption médicale de grossesse était proposée par l'équipe du projet en cas de grossesse non désirée.

### **3.7. Critères de jugement du volet postnatal de l'étude Ditrane Plus**

L'objectif principal du volet postnatal de l'étude Ditrane Plus était d'évaluer les alternatives à l'allaitement maternel prolongé proposées dans le cadre de ce projet de recherche.

Nous avons choisi d'évaluer hiérarchiquement les critères de jugements suivants à deux ans en fonction des pratiques d'alimentation infantile. Le premier critère de jugement concernait l'acceptabilité sociale des interventions nutritionnelles : quel était le choix des mères en matière d'alimentation infantile et comment s'y tenaient-elles ? Les répercussions des alternatives à l'allaitement maternel prolongé sur la santé infantile ont constitué deux critères de jugement : d'une part la survenue chez l'enfant d'un évènement morbide (diarrhée, infection respiratoire, malnutrition), d'une hospitalisation ou du décès, et d'autre part la croissance des enfants. Le quatrième critère de jugement reposait sur l'étude de l'efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé et consistait à déterminer le risque de transmission postnatale du VIH en fonction des pratiques d'alimentation infantile. Enfin, les répercussions de ces pratiques d'alimentation infantile sur la santé reproductive ont constitué un cinquième critère de jugement et consistaient à évaluer l'acceptabilité d'une contraception postnatale ainsi que l'incidence des nouvelles grossesses.

Nous avons par ailleurs approfondi cette évaluation en étudiant la relation entre pratiques de sevrage et survenue de malnutrition chez les enfants dont la mère pratiquait un



allaitement maternel : nous avons évalué l'adéquation nutritionnelle des aliments de sevrage en relation avec le statut nutritionnel des enfants. Cette évaluation ne constituait pas un critère de jugement à part entière, mais répondait à deux questions : comment les mères allaitantes s'y sont-elles pris en pratique pour mettre en œuvre le sevrage précoce, et quelles ont été les répercussions sur la santé infantile de ces pratiques de sevrage ?

### **3.8. Calendrier de l'étude Ditrane Plus**

L'étude Ditrane Plus débuta par la réalisation en mars 2000 de deux enquêtes transversales visant à décrire le contexte de base dans lequel le projet de recherche allait être mis en place. La première enquête fut réalisée auprès du personnel des FSUcom qui allaient être impliquées dans l'étude Ditrane Plus afin de décrire leurs connaissances et attitudes vis-à-vis de l'infection par le VIH en général, et de la transmission mère-enfant du VIH en particulier. La deuxième enquête fut conduite cette fois auprès des mères se rendant en consultation dans ces FSUcom pour la pesée ou la vaccination de leur enfant. L'objectif était de décrire le suivi prénatal dont elles avaient fait l'objet, les conditions de leur accouchement, leur accès aux services de planification et leurs pratiques contraceptives, ainsi que leurs pratiques d'alimentation infantile. Ces deux enquêtes de base ont ainsi aidé à la mise en œuvre de l'étude Ditrane Plus et constituaient un référentiel décrivant les caractéristiques et pratiques de la population source de cette étude.

Les sites de recrutement de l'étude Ditrane Plus ont été progressivement mis en place, entre mai 2000 et mars 2001 sur la commune d'Abobo, puis entre avril et septembre 2002 sur la commune de Yopougon. Le protocole de cette étude a bénéficié dans sa mise en place en 1999 d'un soutien politique local à Abidjan et d'un accord de principe à la mise en œuvre opérationnelle des résultats de l'étude.

Les recrutements dans l'étude Ditrane Plus ont eu lieu entre mars 2001 et août 2003. Le suivi des couples mère-enfant s'est poursuivi jusqu'en novembre 2005.

La Côte d'Ivoire a été traversée dès fin 1999 par une grave crise politique tout au long du suivi de cette étude. Mais l'étude Ditrane Plus a été poursuivie de manière ininterrompue, malgré les difficultés quotidiennes des acteurs de terrain. Une période particulièrement difficile, à partir d'avril 2003, nous a fait craindre que nous pourrions faire face à des ruptures de stock en lait maternisé. Dans ces conditions, il nous a semblé que la proposition des alternatives à l'allaitement maternel prolongé telle que nous la faisons (c'est-à-dire en faisant

la promotion d'une alimentation de substitution) n'était plus éthique, puisque nous n'étions plus certains d'être en mesure de fournir ce lait maternisé à toutes les femmes selon les conditions prévues par le protocole. Cela nous a donc conduit à modifier notre façon de proposer ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé aux femmes nouvellement incluses. Afin de ne pas biaiser nos résultats, nous avons décidé de constituer une sous-cohorte, appelée cohorte scientifique, et regroupant l'ensemble des couples mère-enfant inclus de mars 2001 à mars 2003, c'est-à-dire avant cette période transitoire. Les alternatives à l'allaitement maternel prolongé ont donc été évaluées sur la base de cette cohorte scientifique.

Les sites de suivi de l'étude Ditrane Plus ont été retenus pour participer dès août 2003 à l'initiative MTCT-Plus sous la coordination de Docteur Besigin Tonwe-Gold. Le programme MTCT-Plus permet une prise en charge à vie, incluant les antirétroviraux lorsque c'est nécessaire, de personnes infectées par le VIH centré autour de la femme enceinte ou des jeunes mères (*Mitka 2002*). Les mères incluses dans l'étude Ditrane Plus ont ainsi pu être progressivement incluses dans ce programme si elles le souhaitaient afin d'être prises en charge pour leur propre santé. De même, l'ensemble des enfants infectés par le VIH dans Ditrane Plus a également pu être pris en charge par MTCT-Plus.

### **3.9. Mon implication personnelle dans l'étude Ditrane Plus**

J'ai intégré l'équipe du projet de recherche Ditrane Plus à partir de janvier 2002 en tant que responsable du suivi, de l'analyse et de la valorisation des données nutritionnelles de cette étude. J'étais également co-responsable avec le Docteur Laurence Bequet de la gestion des évènements indésirables graves survenus chez les patients inclus dans l'étude. L'étude avait donc déjà été mise en place lors de mon implication dans le projet. J'ai néanmoins participé à la rédaction de la version révisée des questionnaires permettant un recueil plus précis de certaines données alimentaires. Mon rôle a essentiellement consisté dans un premier temps à veiller à la standardisation du recueil des données alimentaires et des constantes anthropométriques, au cours de plusieurs missions de terrain à Abidjan. Puis je me suis consacré avec le reste de l'équipe à la mise en œuvre du comité de validation des évènements cliniques au cours d'autres missions. Ma tâche consistait à réfléchir à la façon la plus juste, méthodologiquement appropriée et cliniquement valide de recueillir les évènements morbides survenus chez l'enfant dans le contexte particulier de notre projet de recherche. Tout au long

du suivi j'ai depuis Bordeaux co-assuré le relais avec Abidjan en ce qui concernait la gestion et le traitement des données recueillies dans le cadre de l'étude.

Plus spécifiquement, je me suis impliqué de la façon suivante dans les études suivantes présentées dans cette thèse :

- co-réalisation des analyses statistiques et rédaction du manuscrit de l'enquête de base présentant les pratiques d'alimentation infantile à Abidjan avant la mise en œuvre de notre étude (chapitre 4.1) ;
- réalisation des analyses statistiques et rédaction du manuscrit de l'étude présentant l'acceptabilité de l'allaitement maternel exclusif suivi d'un sevrage précoce (chapitre 4.7) ;
- participation à la création des questionnaires, réalisation des interviews à Abidjan et des analyses statistiques, et rédaction du manuscrit de l'étude conduite auprès du personnel de santé (chapitre 4.8) ;
- idée originale, réalisation des analyses statistiques et rédaction du manuscrit de l'étude évaluant l'adéquation nutritionnelle des aliments de complément et la mettant en relation avec la statut nutritionnel des enfants (chapitre 4.9) ;
- réalisation de la version préliminaire des analyses statistiques de l'étude évaluant l'incidence de la transmission postnatale (chapitre 4.11) ;
- réalisation des analyses statistiques et rédaction du manuscrit de l'étude présentant l'acceptabilité des pratiques contraceptives (chapitre 4.12).

Toutes ces tâches ont été effectuées sous la coordination méthodologique de Valériane Leroy et en collaboration avec l'ensemble des acteurs de l'étude Ditrane Plus, tout particulièrement avec Didier Ekouevi, Ida Viho et Laurence Bequet, cliniciens à Abidjan, et Charlotte Sakarovitch, biostatisticienne à Bordeaux.

Enfin j'ai participé aux autres études mentionnées dans cette thèse en apportant un support méthodologique ou statistique et en contribuant aux versions révisées des différents manuscrits.

## **4. RESULTATS**

Evaluation des alternatives à l'allaitement maternel  
prolongé dans le cadre de l'étude Ditrane Plus

#### **4.1. Pratiques d'alimentation infantile chez les femmes se rendant dans les formations de santé urbaine à base communautaire à Abidjan**

##### *4.1.1. Problématique de l'étude*

Il nous a semblé indispensable de connaître les pratiques d'alimentation infantile mises en œuvre par les femmes se rendant dans les FSUcom où l'étude Ditrane Plus allait être implantée, avant la mise en place de cette dernière. Il s'agissait en particulier de décrire les pratiques de sevrage et de diversification alimentaire, et de connaître les types d'aliments utilisés par les mères pour nourrir leurs enfants, ainsi que les âges auxquels ces aliments étaient introduits.

Or, aucune étude ne détaillait les pratiques d'alimentation infantiles dans la population générale des mères à Abidjan. Seuls certains indicateurs avaient pu être fournis par le biais des enquêtes démographiques en santé tels que par exemple la proportion de femmes débutant un allaitement maternel et la durée de cette période d'allaitement (*Institut National de la Statistique (Côte d'Ivoire) 2001*). L'essai Ditrane a également montré que 98% des femmes infectées par le VIH incluses à Abidjan avaient débuté un allaitement maternel pour une durée médiane de 8 mois (*Leroy 2003*). Mais nous disposions de peu de données sur les pratiques réelles et détaillées.

Une enquête transversale a donc été réalisée en mars 2000, avant la mise en place de l'étude Ditrane Plus. Cette étude fut conduite dans quatre FSUcom où allait être implantée l'étude Ditrane Plus. Les résultats de cette enquête ont été mis en ligne en juin 2005 avant d'être publiés en décembre 2005 dans le *Journal of Tropical Pediatrics (Becquet 2005a)*. Cet article est présenté ci-après.

4.1.2. *Becquet et al. - J Trop Pediatr - Décembre 2005*

**Becquet R, Castetbon K, Viho I, Ekouevi D, Bequet L, Ehouo B, Dabis F, Leroy V**

*"Infant feeding practices before implementing alternatives to prolonged breastfeeding to reduce HIV transmission through breastmilk in Abidjan, Cote d'Ivoire"*

**J Trop Pediatr 2005;51(6): 351-5.**



The aim of this study was to describe baseline infant feeding practices in women of unknown HIV status in Abidjan, Cote d'Ivoire, before the implementation of infant feeding interventions aimed at the prevention of mother-to-child transmission of HIV through breastmilk. We conducted a cross-sectional survey in March 2000 among 225 mothers attending community-run health facilities with their own child for either immunization or weighting. All but two children had ever been breastfed, of whom 94 per cent were still being breastfed at 6 months of age. Exclusive breastfeeding was not practiced in this population since all women had given water to their child, starting in median one day after birth. Moreover, 20 per cent of the mothers had introduced infant formula in median three weeks after delivery. This study provides useful information for planning purposes in this urban African population, where exclusive breastfeeding is rare and the use of infant formula relatively common.

Article (5 pages)











#### 4.1.3. *Interprétation des principaux résultats*

Les pratiques d'alimentation infantile ont donc été décrites parmi 225 mères de statut VIH inconnu se rendant dans des FSUcom soit pour la pesée, soit pour la vaccination de leur enfant âgé de six mois en médiane. Globalement 99% de ces enfants avaient été allaités au moins une fois, et parmi eux, 94% étaient toujours allaités à six mois. Il apparaît que ces enfants n'avaient jamais été allaités de manière exclusive puisque tous avaient reçu de l'eau, en médiane dès un jour de vie. Les différents types d'aliments et de liquides utilisés dans le cadre de l'alimentation ont été décrits. Les aliments de complément étaient introduits tôt, généralement autour de l'âge de quatre mois. Il est intéressant de noter que un enfant sur cinq avait reçu au moins une fois au cours de sa vie du lait artificiel, généralement en complément de la pratique d'un allaitement maternel, et ce dès trois semaines de vie.

Mais cette étude est entachée de biais essentiellement liés à son schéma d'étude transversal, qui de fait limitent la portée de ces résultats. De plus, cette description ne permettait pas de distinguer s'il y avait une différence des pratiques en fonction du statut VIH de la mère. Il n'en demeure pas moins que la description des pratiques d'alimentation infantile est originale dans ce contexte africain. Cette étude a donc contribué à nous donner un aperçu des pratiques d'alimentations infantiles en cours dans la population où l'étude Ditrane Plus allait être implantée. Par ailleurs, cette étude nous a conforté dans le choix des interventions qui allaient être proposées dans le cadre de ce projet de recherche. En effet, dans la mesure où l'introduction des aliments se faisait autour du quatrième mois, la proposition d'un sevrage autour de cet âge semblait être une intervention envisageable dans ce contexte. De plus, indépendamment du contexte VIH l'utilisation du lait artificiel était assez répandue, ce qui pourrait contribuer à réduire la stigmatisation associée à son utilisation parmi les femmes infectées par le VIH qui décideraient de ne pas allaiter. Enfin, il fut mis en évidence grâce à cette étude que la pratique d'un allaitement maternel exclusif n'était pas une réalité dans cette population, du fait de l'introduction précoce d'autres liquides tels que l'eau, les tisanes ou les jus de fruit. Les mères avaient également tendance à mettre en œuvre précocement une alimentation mixte, en particulier à donner conjointement du lait artificiel et du lait maternel à l'enfant. Outre le fait que ces deux pratiques ne sont pas idéales d'un point de vue nutritionnel, elles seraient plus à risque dans le contexte de l'infection par le VIH puisqu'elles favoriseraient la transmission de ce virus au cours de la période d'allaitement. Il allait donc falloir renforcer et adapter les messages de santé publique à la fois auprès des mères et des personnels de santé pour favoriser la pratique réelle d'un allaitement maternel exclusif.

## 4.2. Acceptabilité du dépistage prénatal du VIH et inclusion dans l'étude Ditrane Plus

### 4.2.1. *Le phénomène d'attrition des cohortes*

Nous avons décrit l'acceptabilité du dépistage vis-à-vis de l'infection par le VIH ainsi que la proportion de femmes infectées par le VIH acceptant de participer au projet de recherche (*Ekouevi 2004b*). Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal AIDS, et est présentée en Annexe (page 234).

De mai 2000 à octobre 2002, le test de dépistage fut proposé à 100% des 14.067 femmes enceintes se rendant dans les FSUcom servant de sites de recrutement à notre étude. Parmi ces femmes, 89% acceptèrent de faire le test de dépistage. La prévalence de l'infection par le VIH était de 11,1% dans cette population de femmes enceintes. Parmi les femmes infectées par le VIH éligibles pour le projet, 74% revinrent sur les sites pour prendre connaissance du résultat. Une proportion similaire du taux de retour au post-test fut mise en évidence chez les femmes qui n'étaient pas infectées par le VIH. Toutes les femmes qui revinrent chercher leur résultat furent informées de leur statut. Seulement 36% des femmes infectées par le VIH acceptèrent de participer dans l'étude.

Les facteurs associés avec le fait de ne pas revenir chercher le résultat de son test de dépistage du VIH, puis avec le fait de ne pas accepter de participer au projet de recherche furent étudiés. Les femmes âgées de moins de 25 ans venaient moins souvent chercher leur résultat Cette association était statistiquement significative en analyse univariée et en analyse multivariée, avec un rapport de côtes ajusté de 1,3 (IC à 95% : 1,0-1,6). Parmi les femmes infectées par le VIH, celles étant illettrées refusaient plus souvent de participer à l'étude que celles qui étaient d'un niveau d'instruction secondaire ou supérieur (rapport de côtes ajusté : 1,5 ; IC à 95% : 1,1-2,0).

Nous avons ainsi pu mettre en évidence un phénomène d'attrition de la cohorte dans la cascade des différentes étapes entre la proposition d'un test de dépistage du VIH à une femme enceinte et l'acceptabilité des interventions visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH. Au final, seulement 24% des femmes infectées par le VIH ont eu accès à ces interventions, ce qui pose un réel problème de santé publique en terme d'impact de ces interventions. Ce phénomène n'est pas propre à notre projet de recherche. En effet, d'autres études visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH conduites dans différents pays ont mis en évidence une acceptabilité globale de ces interventions variant entre 20 et 30%

(*Dabis 2002; Méda 2002; Temmerman 2003; Stringer 2005*). Néanmoins, ce phénomène mérite encore d'être exploré pour en comprendre les déterminants. L'une des hypothèses possibles est développée dans le chapitre qui suit.

#### 4.2.2. *Participation à l'étude Ditrane Plus et statut immunitaire des mères*

Nous avons cherché à expliciter plus en détail ce phénomène d'attrition des cohortes. Une de nos hypothèses était que les femmes les plus immunodéprimées étaient plus enclines à accepter de participer au projet de recherche, se sentant plus concernées par le risque de transmission mère-enfant du VIH du fait de la dégradation de leur propre état de santé. En revanche, les femmes les moins immunodéprimées, ne percevant pas ce risque et préférant éviter tout problème de stigmatisation potentiel, préféraient ne pas être incluses dans le projet. Nous avons donc réalisé une étude parmi les femmes dépistées infectées par le VIH pour apprécier la sélection des femmes en fonction du niveau d'immunodépression et de leur symptomatologie clinique. Nous avons ainsi comparé la valeur des CD4 chez celles qui acceptaient de participer à l'étude et celles qui refusaient. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (*Ekouevi 2004c*), et est présentée en Annexe (page 234).

Nous avons ainsi pu constater que les femmes qui venaient chercher le résultat de leur test de dépistage avaient le même nombre de CD4 en médiane que celles qui ne revenaient pas le chercher. De même les femmes incluses dans l'étude avaient le même niveau médian de CD4 que celles qui avaient refusé d'y participer.

Ainsi ni le statut immunitaire des femmes, ni leur statut clinique vis-à-vis du VIH n'avaient influencé le choix de participer ou non à notre projet de recherche. D'autres facteurs peuvent sans doute expliquer cette forte proportion de refus pour y participer. Le fait tout d'abord que au moment où ces femmes étaient recrutées, nous ne leur proposons pas de traitements antirétroviraux pour leur propre prise en charge. Le partenaire peut aussi jouer un rôle, certaines femmes souhaitant avoir son aval pour participer à l'étude mais craignant de lui révéler le résultat de leur test de dépistage. Enfin, la perception d'un risque social plus global a également pu jouer un rôle : la crainte d'être stigmatisées ou rejetées par leur entourage ou leur communauté, ou encore l'existence des problèmes de communication ou de compréhension avec le personnel de santé impliqué dans les activités de dépistage. Nous reprendrons ces observations dans la discussion pour inciter la recherche d'interventions de prévention de la transmission mère-enfant qui soient acceptables socialement.

#### 4.2.3. *Recueil du consentement et niveau de compréhension de la notice d'information*

Les femmes éligibles pour nos interventions devaient faire face depuis leur dépistage jusqu'à leur inclusion à un afflux d'informations sur des thématiques souvent nouvelles pour elles. Ces informations étaient détaillées par soucis de transparence, mais nous nous sommes interrogés sur la façon dont elles étaient appréhendées par les femmes dans un contexte où la plupart d'entre elles étaient illettrées. Nous avons donc réalisé une sous-étude auprès d'une cinquantaine de femmes incluses dans l'étude Ditrane Plus afin de décrire le niveau de compréhension de la notice d'information qui leur avait été distribuée. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal AIDS (*Ekouevi 2004a*), elle est présentée en Annexe (page 234).

Si toutes les femmes incluses dans cette étude avaient bien signé ou paraphé le formulaire de consentement, plus de la moitié l'avaient fait en apposant leur empreinte digitale sur le document. Plus de huit femmes sur dix se souvenaient qu'elles avaient signé ce document, mais à peine la moitié ont déclaré avoir compris les informations qui y étaient contenues. Seulement une femme sur quatre avait compris qu'elle était libre d'arrêter à tout moment sa participation à l'étude, et une femme sur cinq avait compris qu'elle pouvait arrêter de prendre les traitements qui lui avaient été donnés dans le cadre du projet de recherche.

Cette étude nous a permis de souligner que les femmes incluses dans l'étude n'avaient pas saisi quels étaient leurs droits élémentaires, du fait d'une inadaptation des informations qui leurs avaient été données, tant au niveau de la forme (formulaire écrit alors que nombre des individus concernés étaient illettrés) que du fond (termes utilisés trop complexes, relation patient-praticien inappropriée).

L'approche que nous avons utilisée pour informer les patientes et recueillir leur consentement est celle communément mise œuvre par les projets de recherches et validée par les comités d'éthiques, en particulier de la Côte d'Ivoire dans le cas présent. Néanmoins, cette façon de procéder ne semble pas toujours adaptée au contexte des pays les moins économiquement favorisés, où une part importante de la population est illettrée. Pour qu'il soit plus éthiquement acceptable, le processus d'obtention du consentement mérite d'être réfléchi en réalisant par exemple des discussions de groupe ou des sessions de questions-réponses sur le contenu de la notice d'information et le déroulement du projet. La possibilité de recueillir un consentement oral des patients pourrait également être discutée.

### **4.3. Efficacité des régimes courts d'antirétroviraux dans la réduction de la transmission mère enfant du VIH autour de l'accouchement**

Nous avons étudié l'efficacité de régimes courts d'antirétroviraux dans la diminution du risque de transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal AIDS (*Dabis 2005*), elle est présentée en Annexe (page 234).

Un régime court de zidovudine (mars 2001 - août 2002) puis un régime court de zidovudine et de lamivudine (septembre 2002 - juillet 2003), tous deux administrés par voie orale en fin de grossesse et amplifiés par une dose de névirapine, ont été évalués dans le cadre de l'étude Ditrane Plus. Pour ce faire, les taux de transmission mère-enfant du VIH ont été mesurés à quatre/six semaines de vie (S4/S6). Les mères de l'essai Ditrane qui avaient reçu un régime court de zidovudine en monothérapie (1995 - 2000) constituèrent la cohorte historique de référence.

Chez les femmes traitées par une monothérapie de zidovudine amplifiée par la névirapine, le risque de transmission à S4/S6 était de 6,5% (IC à 95% : 3,9%-9,1%). La bithérapie de zidovudine et lamivudine amplifiée par la névirapine a permis d'aboutir à un taux de transmission à S4/S6 de 4,7% (2,4%-7,0%). Après ajustement sur les CD4 et le stade clinique maternels ainsi que les modalités d'alimentation infantile, cela correspondait à une réduction de 72% (52%-88%) du risque de transmission mère-enfant en comparaison aux mères de la cohorte historique de référence qui n'avaient reçu qu'une monothérapie de zidovudine.

L'efficacité des régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum permet ainsi de diminuer considérablement le risque de transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.4.3 (page 36), en plus de permettre d'obtenir un risque de transmission sous la barre des 5%, la bithérapie de zidovudine et lamivudine amplifiée par la névirapine avec une queue de traitement amplifiée jusqu'à trois jours post-partum entraîne également une diminution du risque d'émergence de résistances à la névirapine, contrairement à d'autres combinaisons antirétrovirales (*Chaix 2005*). Ceci en fait un régime de référence en 2005.



Ce succès est particulièrement encourageant mais ne constitue qu'une partie de la solution au problème de la transmission mère-enfant du VIH dans le contexte africain. Il s'agit en effet de coupler ces interventions autour de l'accouchement à d'autres visant à réduire le risque de transmission postnatal lié à la pratique d'un allaitement maternel pour optimiser l'efficacité à long terme des interventions antirétrovirales périnatales. C'est ce que nous avons fait dans le cadre de l'étude Ditrame Plus. Nous allons présenter l'évaluation de ces interventions postnatales dans les chapitres suivants qui s'articulera autour de trois thématiques principales :

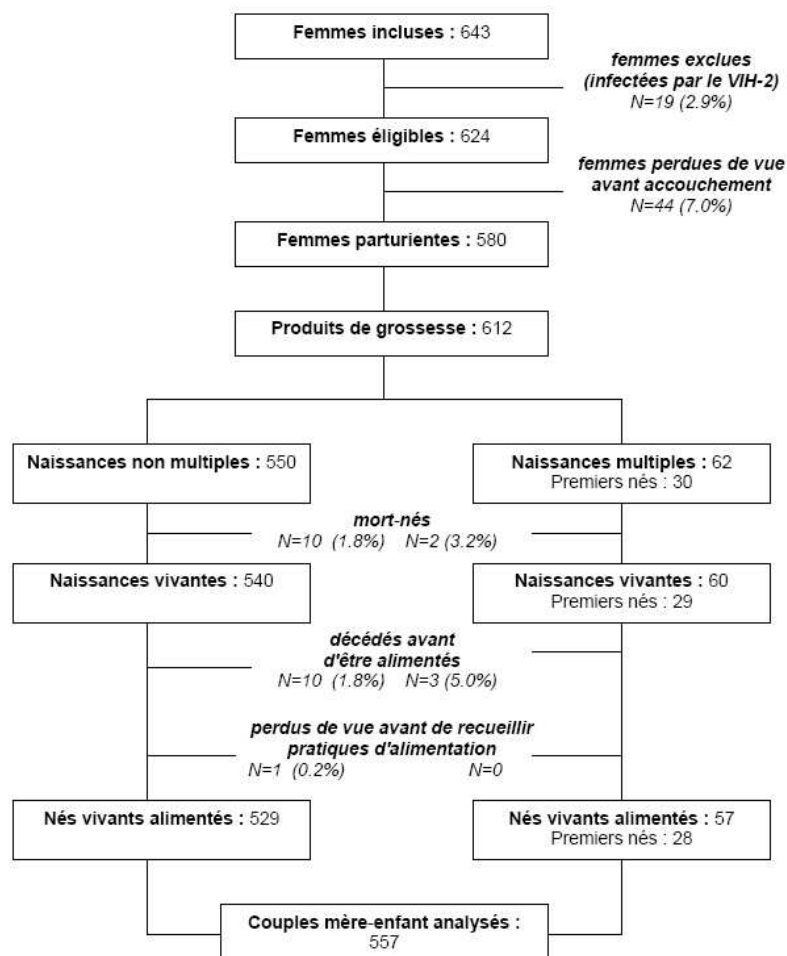
- l'acceptabilité sociale de ces interventions pour les mères ;
- l'effet de ces interventions sur la santé de l'enfant ;
- l'effet de ces interventions sur la santé de la reproduction.

#### 4.4. Présentation de la cohorte scientifique de Ditrime Plus

Comme nous l'avons précédemment mentionné, l'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel a été réalisée parmi les femmes incluses dans l'étude Ditrime Plus entre mars 2001 et mars 2003 qui ont constitué la cohorte scientifique de l'étude.

Cette évaluation a été réalisée parmi les couples mère-enfant dont l'enfant avait été alimenté au moins une fois. Les enfants décédés avant d'avoir été alimentés ou perdus de vue avant que l'on ne puisse recueillir des informations sur la façon dont ils avaient été allaités furent exclus des analyses : il nous était impossible de les classer dans un groupe particulier (allaités ou non allaités). Par ailleurs, en cas de naissance multiple, seul l'enfant premier né fut inclus pour les analyses. La figure 2 présente le profil de la cohorte Ditrime Plus des inclusions des femmes dans l'étude aux couples mère-enfant sélectionnés pour les analyses.

**Figure 2.** Profil de la cohorte Ditrime Plus pour les couples mère-enfant dont la mère fut incluse entre mars 2001 et mars 2003.



## Acceptabilité sociale des alternatives à l'allaitement maternel prolongé

#### **4.5. Importance de l'évaluation de l'acceptabilité sociale des alternatives à l'allaitement maternel prolongé**

Afin de diminuer le risque de transmission postnatale du VIH, deux alternatives à l'allaitement maternel prolongé furent systématiquement et hiérarchiquement proposées aux femmes incluses, dès la période prénatale. La première intervention consistait à ne pas débiter d'allaitement maternel et pratiquer une alimentation artificielle de substitution exclusive dès la naissance. La seconde intervention consistait à allaiter l'enfant exclusivement jusqu'au début du sevrage avec pour objectif d'avoir complètement cessé l'allaitement au cours du quatrième mois de vie.

Grâce à l'enquête de base que nous avons réalisée dans la même population avant le début de ce projet de recherche (chapitre 4.1), nous savions que ces deux interventions ne correspondaient pas aux pratiques d'alimentation infantile habituellement mises en œuvre à Abidjan. En effet, la norme consistait à allaiter son enfant de manière prolongée et prédominante.

Dans ce contexte, la question de l'acceptabilité sociale des interventions proposées dans le cadre de notre étude était donc de première importance. Nous allons détailler dans les trois chapitres suivants l'acceptabilité sociale de chacune de ces interventions auprès des mères en présentant l'acceptabilité prénatale et la proportion de femmes réussissant à pratiquer l'intervention choisie telle qu'elle était prévue dans le protocole (chapitres 4.6 et 4.7), ainsi que l'acceptabilité de ces interventions auprès des personnels de santé impliqués dans le projet de recherche (chapitre 4.8).

#### **4.6. Acceptabilité maternelle de l'alimentation artificielle**

Les informations recueillies lors de la visite effectuée à deux jours de vie nous permirent de classer les couples mère-enfant en fonction des pratiques d'alimentation infantile qui avaient été initiées. Parmi les 557 femmes incluses dont l'enfant né vivant avait été alimenté au moins une fois, 295 (53%) avaient débuté une alimentation artificielle, tandis que les 262 autres avaient commencé à allaiter leur enfant.

Les caractéristiques de ces mères sont détaillées et comparées en fonction de la modalité d'alimentation infantile débutée dans le tableau 2.

**Tableau 2.** Caractéristiques de base chez les mères débutant un allaitement maternel et chez celles débutant une alimentation artificielle (n=557).

Mères à l'inclusion [n (%)]	Allaitement maternel (n=262)	Alimentation artificielle (n=295)	p-value <sup>1</sup>
Age à l'accouchement <sup>2</sup>	26 (22-30)	27 (23-31)	0.16
Niveau d'étude			
Aucun	123 (47)	75 (25)	<0.001
Primaire	92 (35)	125 (42)	
Secondaire ou supérieur	47 (18)	95 (33)	
Mode de vie			
Vit avec son partenaire	183 (70)	186 (63)	0.09
Vit avec sa famille	104 (40)	114 (39)	0.80
Vit avec sa belle famille	71 (27)	68 (23)	0.27
Au moins une coépouse	72 (27)	56 (19)	<b>0.02</b>
Activité salariée de la mère	139 (53)	145 (49)	0.36
Vit dans une cour commune *	193 (74)	174 (59)	<0.001
Electricité dans le domicile	254 (97)	285 (97)	0.82
Accès à l'eau			
Robinet dans le domicile	61 (23)	113 (38)	<0.001
Robinet à proximité du domicile	201 (77)	182 (62)	
Nombre de grossesses précédentes <sup>2</sup>	3 (2-5)	3 (2-5)	0.26
Nombre d'enfants vivants <sup>2</sup>	1 (0-2)	1 (0-2)	0.09
Poids de la mère (kg) <sup>3</sup>	64 ± 10	64 ± 10	0.77
Taille de la mère (cm) <sup>3</sup>	160 ± 6	160 ± 6	0.84
Nombre absolu de CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>	392 (265-340)	386 (239-583)	0.73
Charge virale plasmatique en Log <sub>10</sub> <sup>1</sup>	4.2 (3.6-4.7)	4.3 (3.6-4.9)	0.11
Stade clinique OMS			
Stade 1 ou 2	197 (75)	215 (72)	0.46
Stade 3	65 (25)	77 (26)	
Stade 4/SIDA	0	3 (1)	

<sup>1</sup> Test de comparaison entre les groupes allaitement maternel et alimentation artificielle (test du  $\chi^2$  de Pearson et test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Mann-Whitney U pour les variables quantitatives) ; <sup>2</sup> médiane (intervalle inter-quartile) ; <sup>3</sup> moyenne ± écart type. \* Cour commune : habitat typique où plusieurs maisons sont organisées autour d'une cour et où les habitants vivent dans la promiscuité et partagent la cuisine et les toilettes.

Les femmes ayant choisi de ne pas allaiter leur enfant étaient d'un niveau d'éducation plus élevé que celles qui l'avaient allaité. Par ailleurs ces femmes vivaient dans des conditions de vie plus favorisées : leur partenaire avait moins souvent une coépouse, elles vivaient moins souvent dans une cour commune et avaient plus souvent accès à un robinet à l'intérieur même de leur logement. Les autres caractéristiques des mères non allaitantes étaient comparables à celles qui allaitaient.

Nous avons également déterminé la proportion de femmes qui avaient échoué dans la pratique d'une alimentation artificielle, c'est-à-dire qui avaient exposé leur enfant à l'allaitement maternel alors qu'elles pratiquaient déjà une alimentation artificielle. Pour ce faire, les femmes étaient interrogées en détail sur leurs pratiques d'alimentation infantile à chaque visite, l'accent étant mis sur la description des liquides ou aliments autres que le lait artificiel qui avaient été introduits. Pendant toute cette consultation, il était demandé à la mère qu'elle garde son enfant sur ses genoux. Les conseillères pouvaient alors voir si au cours de cet entretien de environ une demie heure l'enfant allait avoir le réflexe de chercher le sein de sa mère pour téter, ce qui aurait été un argument en faveur de la pratique d'un allaitement maternel conjointement à l'utilisation de substituts de lait maternel. Ces deux méthodes permettaient d'aider à déceler les femmes qui avaient pratiqué une alimentation mixte parmi celles qui étaient censées ne pas allaiter. Cette recherche n'avait pas été mise en œuvre avec un but répressif mais parce que, dans ce contexte, la pratique d'une alimentation mixte était potentiellement délétère pour la santé de l'enfant : il était inutilement exposé aux risques de l'alimentation artificielle et de surcroît possiblement exposé à un risque accru de transmission postnatale du VIH. Lorsqu'un cas d'alimentation mixte se présentait, il était vivement recommandé à la mère de poursuivre l'allaitement maternel et de cesser l'alimentation artificielle.

Ainsi, à 12 mois, la probabilité d'échouer dans la pratique de l'alimentation artificielle était de 16% (IC à 95% : 12-20). La plupart des échecs ont eu lieu dans le premier mois de vie puisque cette probabilité était déjà de 13% (9-17) à cet âge. Nous avons cherché à mettre en évidence quels pouvaient être les déterminants de cet échec, mais aucune des variables sociodémographiques maternelles testées n'y étaient associées, probablement du fait de manque de puissance statistique lié au faible nombre d'événements.

L'acceptabilité prénatale de cette intervention fut ainsi particulièrement élevée puisque plus de la moitié des femmes choisirent de ne pas allaiter leur enfant. Une fois débuté, ce mode d'alimentation infantile a été pratiqué tel qu'il était prévu par le protocole de l'étude par plus de huit femmes sur dix. Un manuscrit détaillant ces résultats est en cours de rédaction.

## **4.7. Acceptabilité maternelle de l'allaitement maternel exclusif suivi d'un sevrage précoce**

### *4.7.1. Problématique de l'étude*

Aux femmes qui avaient choisi de ne pas faire un allaitement artificiel, il fut recommandé de pratiquer un allaitement maternel exclusif pendant au moins les trois premiers de vie de l'enfant, puis d'initier le sevrage à partir de trois mois révolus pour obtenir un arrêt complet de l'allaitement maternel entre trois et quatre mois, après une période d'allaitement mixte qui ne devait pas excéder deux semaines. Une telle pratique n'était pas habituelle à Abidjan, où nous avons pu voir que l'allaitement maternel exclusif n'était pas une réalité (*Becquet 2005a*), et où des durées médianes d'allaitement de huit et 15 mois avaient précédemment été mises en évidence (*Wiktor 1999; Leroy 2003*).

Nous avons donc étudié l'acceptabilité de cette alternative à l'allaitement maternel prolongé en détaillant la proportion de femmes qui parvenaient à allaiter leur enfant tel que cela leur avait été recommandé et en présentant les déterminants de l'échec à cette intervention nutritionnelle.

Ces résultats ont fait l'objet d'un article qui a été publié en décembre 2005 dans le *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes* (*Becquet 2005c*). Cet article est présenté ci-après.

4.7.2. *Becquet et al. - J Acquir Immune Defic Syndr - Décembre 2005*

**Becquet R, Ekouevi DK, Viho I, Sakarovitch C, Toure H, Castetbon K, Coulibaly N, Timite-Konan M, Bequet L, Dabis F, Leroy V.**

*"Acceptability of exclusive breastfeeding with early cessation to prevent HIV transmission through breastmilk, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire"*

**J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40(5): 600-8**



Objective: We assessed the uptake of a nutritional intervention promoting exclusive breastfeeding with early cessation between three and four months of age to reduce postnatal transmission of HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire. Design: Between March 2001 and March 2003, HIV infected pregnant women who had received a perinatal antiretroviral prophylaxis were systematically offered prenatally two infant feeding interventions: either artificial feeding, or exclusive breastfeeding during three months then early cessation of breastfeeding. Mother-infant pairs were closely followed for a period of two years, with continuous nutritional counseling and detailed collection of feeding practices. Results: Among the 557 mothers enrolled, 262 (47%) initiated breastfeeding. Of these women, the probability of practicing exclusive breastfeeding from birth was 18% and 10% at one and three months of age, respectively. Complete cessation of breastfeeding was obtained in 45% and 63% by four and six months of age, respectively. Environmental factors such as living with partner's family were associated with failure to initiate early cessation of breastfeeding. Conclusions: Acceptability of exclusive breastfeeding was low in this urban population. However, shortening the duration of breastfeeding appeared to be feasible. Further investigations are ongoing to fully evaluate the safety and effectiveness of this intervention in reducing breastmilk HIV transmission.



Article (9 pages)



















#### 4.7.3. *Interprétation des principaux résultats*

Les deux composantes de l'intervention nutritionnelle ont été diversement mises en œuvre par les femmes incluses dans l'étude Ditrane Plus. En effet, ces femmes n'ont pas suivi la recommandation de pratiquer un allaitement maternel exclusif jusqu'au début du sevrage puisque la probabilité à trois mois de n'avoir été alimenté que par du lait maternel était de seulement 10%. En revanche, la durée de l'allaitement était considérablement réduite par rapport aux pratiques habituelles dans cette population : la durée médiane d'allaitement était de quatre mois et environ trois enfants sur quatre n'étaient plus allaités à neuf mois.

Nous avons ainsi mis en lumière toute la difficulté de la pratique d'un allaitement maternel exclusif. Environ une femme sur cinq allaitait son enfant exclusivement au cours du premier mois de vie, ce qui est finalement encourageant dans un contexte où cette pratique n'est habituellement pas mise en œuvre, mais également très faible eu égard à l'énergie déployée pour encourager ces femmes à pratiquer un allaitement exclusif.

En revanche, l'acceptabilité du sevrage précoce était bonne, mais semblait être dépendante de deux facteurs importants. Tout d'abord, l'environnement social des mères, la promiscuité de la belle-famille par exemple avait ainsi un impact négatif dans la réussite du sevrage précoce. D'autre part, le rôle du personnel de santé chargé de conseiller les femmes semblait également jouer un rôle, puisque indépendamment des autres facteurs, le sevrage précoce fut mieux accepté sur un des deux sites de l'étude. Le protocole utilisé était le même, mais on peut supposer que les approches furent différentes d'un site à l'autre, ce qui a visiblement eu un impact sur l'acceptabilité sociale de cette intervention. Ce dernier point souligne que le conseil en matière de nutrition infantile reste difficile à standardiser, et nécessite une formation adaptée du personnel au préalable.

## **4.8. Connaissances, attitude et pratiques du personnel de santé concernant les alternatives à l'allaitement maternel prolongé**

### *4.8.1. Problématique de l'étude*

Nous avons réalisé une enquête auprès du personnel de santé de l'étude Ditrane Plus afin de détailler leurs connaissances, attitudes et pratiques concernant les alternatives à l'allaitement maternel prolongé proposées dans le cadre de cette étude. Nous souhaitons également savoir comment le protocole de l'étude était perçu et appliqué en pratique par le personnel du projet, en particulier en ce qui concerne la façon dont ces interventions nutritionnelles étaient proposées aux femmes. Cette étude constituait un volet de l'acceptabilité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé inédit jusqu'alors en s'intéressant spécifiquement aux personnels de santé chargés d'en faire la promotion.

Une enquête transversale a donc été réalisée en novembre 2003 auprès de l'ensemble du personnel de l'étude Ditrane Plus. Cette étude fut réalisée alors que le projet était déjà en phase de routine, c'est-à-dire 18 mois après les premières inclusions dans cette étude. Les résultats de cette enquête ont été publiés en septembre 2005 dans le *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes (Becquet 2005b)*. Cet article est présenté ci-après.

4.8.2. *Becquet et al. - J Acquir Immune Defic Syndr - Septembre 2005*

**Becquet R, Ekouevi DK, Sakarovitch C, Bequet L, Viho I, Tonwe-Gold B, Dabis F, Leroy V.**

*" Knowledge, attitudes, and beliefs of health care workers regarding alternatives to prolonged breast-feeding, ANRS 1201/1202, Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire"*

**J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40(1): 102-105.**



The Ditrane Plus project conducted in Abidjan, Cote d'Ivoire, is aimed at the prevention of mother-to-child transmission of HIV in combining perinatal antiretroviral interventions with a systematic proposal of alternatives to prolonged breast-feeding: formula feeding from birth, or exclusive breast-feeding for 3 months then early cessation of breast-feeding. We surveyed all health care workers involved in this project in November 2003 using a self-administered anonymous questionnaire to investigate their knowledge, attitudes, and beliefs regarding the infant feeding interventions proposed since March 2001. Their knowledge regarding infant practices proposed within the study was consistent and their attitude was in accordance with the study protocol. However, proposing alternatives to prolonged breast-feeding causes difficulties for health care workers that should be taken into account when tailoring such complex interventions.

Article (4 pages)









#### 4.8.3. *Interprétation des principaux résultats*

Nous avons ainsi pu mettre en évidence que les personnels de santé de l'étude Ditrane Plus avaient globalement une bonne connaissance des alternatives à l'allaitement maternel prolongé étudiées dans le cadre de cette étude ainsi que de leurs risques. Par ailleurs, ces interventions nutritionnelles avaient visiblement été proposées aux femmes incluses dans l'étude tel que cela avait été prévu par le protocole, c'est-à-dire de façon hiérarchique avec la mise en avant de l'alimentation artificielle comme première option de choix.

Il est intéressant de noter que ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé étaient perçues comme difficiles à mettre en œuvre car potentiellement néfastes pour la santé infantile ou génératrices de problèmes de stigmatisation. Ces problèmes ont été soulevés comme une mise en garde, pour mieux rappeler que pour être correctement pratiquées, ces interventions nécessitaient un conseil nutritionnel et un suivi médical appropriés. Ce personnel de santé restait convaincu du bien fondé de ces interventions puisqu'il leur semblait nécessaire qu'elles soient proposées aux femmes incluses dans des programmes opérationnels d'accès aux soins telle que par exemple l'initiative MTCT-Plus. Enfin, la gratuité des substituts du lait maternel reste également selon le personnel de santé, un pré-requis nécessaire pour une mise en place opérationnelle de ces interventions.

## Impact sur la santé de l'enfant des alternatives à l'allaitement maternel prolongé

## 4.9. Morbidité et mortalité chez l'enfant à deux ans en fonction des pratiques d'alimentation infantile

### 4.9.1. Problématique de l'étude

La pratique d'un allaitement maternel par une mère infectée par le VIH augmente le risque de transmission de ce virus à son enfant (*Nduati 2000*). Mais dans le contexte africain, et en l'absence de conseils nutritionnels adaptés, les enfants qui ne sont pas allaités sont plus à risque de mourir de cause infectieuse que ceux qui le sont (*WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality 2000*). Le seul essai clinique mené en Afrique et allouant les pratiques d'alimentation infantile par tirage au sort n'avait pas mis en évidence d'excès de morbidité sévère ni de mortalité chez les enfants qui n'étaient pas allaités par rapport à ceux qui l'étaient. Cependant les enfants alimentés artificiellement avaient une tendance significative à avoir eu plus de déshydratation et de diarrhée dans les trois premiers mois de vie, la tendance inverse étant observée dans les mois suivants (*Mbori-Ngacha 2001*).

Dans notre étude, les femmes issues d'une population tout venant ont pratiqué la modalité d'alimentation infantile qu'elles avaient choisie en étant soutenues dans ce choix en terme de conseil et de fourniture du lait de substitution, ce qui faisait toute la différence avec l'essai randomisé conduit au Kenya. Ayant exclu le problème du coût et tenant compte de l'acceptabilité réelle des interventions visant à réduire la transmission postnatale du VIH, nous pouvions observer dans un contexte de recherche, les risques sanitaires pour l'enfant liés à la pratique d'un allaitement artificiel. Notre objectif était, dans ce contexte, de comparer pragmatiquement la survenue à deux ans d'événements morbides sévères et de décès chez des enfants allaités et des enfants non allaités ayant bénéficié d'un suivi et d'accès aux soins comparable pendant deux ans. Le choix d'une durée de suivi à deux ans était conforme à ce qui était recommandé par l'OMS (*WHO 1998*), et nécessaire pour mesurer avec suffisamment de recul, les effets de l'alimentation infantile sur le devenir de l'enfant.

Les résultats préliminaires de cette étude avaient été présentés à l'oral dans deux conférences internationales (*Becquet 2003a; Becquet 2003b*). Le manuscrit a été rédigé et est en cours d'étude par le journal *Pediatrics*. Nous détaillons ci-après les principaux résultats de cette étude.

#### 4.9.2. *Méthodologie spécifique à cette étude*

Le critère de jugement principal pour cette étude était la survenue de problèmes de santé chez l'enfant, définis comme des événements sévères (décès ou hospitalisation quelles qu'en soient les causes) ou des événements morbides (diarrhée, infection respiratoire, malnutrition) validés par un comité indépendant qui a examiné les dossiers a posteriori et en insu des modalités d'alimentation. Les modalités de validation des événements morbides ont été détaillées dans le chapitre 3.6.2 (page 65).

Tous les enfants nés vivants de la cohorte scientifique ont été inclus dans cette analyse. Les comparaisons en fonction des modalités d'alimentation infantile ont été réalisées parmi les enfants ayant reçu une source d'alimentation lactée au moins une fois, c'est-à-dire en excluant les enfants décédés ou perdus de vue avant d'avoir été alimentés.

Nous avons exprimé, en fonction des modalités d'alimentation infantiles, le suivi total effectif en personne-années pour le comparer au suivi total attendu si aucun enfant n'avait été perdu de vue. Les raisons rapportées par les mères pour avoir arrêté leur participation à l'étude ont par ailleurs été décrites.

Nous avons représenté chez les enfants allaités et chez les non allaités les probabilités à deux ans de ne pas présenter un problème de santé, un événement sévère, ou un événement morbide validé en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Ces estimations furent comparées en fonction des modalités d'alimentation infantile grâce au test du Log Rank. Puis une analyse en multivarié a été réalisée en utilisant un modèle de Cox à risques proportionnels afin d'obtenir des risques relatifs de survenue de ces événements en fonction des modalités d'alimentation ajustés sur le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH de l'enfant et sur d'autres covariables. Enfin, les taux de densité d'incidence de diarrhée, problèmes respiratoires et malnutrition ont été exprimés pour 100 enfant-années, en fonction des modalités d'alimentation infantile et du statut VIH de l'enfant.

#### 4.9.3. *Résultats*

Parmi les 580 mères ayant accouché, 569 ont donné naissance à un enfant né vivant, après exclusion des deuxièmes et troisièmes nés en cas de naissance multiple. Parmi ces 569 enfants, 11 sont décédés dans les premières 72 heures de vie avant d'avoir été alimentés, un a été perdu de vue avant que l'on n'ait pu recueillir des informations sur la façon dont il avait été alimenté, et 557 ont été alimentés au moins une fois dont 295 ont constitué le groupe des enfants alimentés artificiellement et 262 le groupe des enfants allaités.

*Qualité du suivi*

Comme détaillé dans le tableau 4, le suivi total effectif était de 421 enfant-années parmi les enfants allaités et de 517 enfant-années parmi les enfants non allaités, ce qui correspondait à respectivement 85% et 92% des suivis totaux attendus. Au total, 107 enfants ont été perdus de vue, ce qui représentait 22% des enfants allaités et 16% des enfants du groupe alimentation artificielle ( $p=0,06$ ). Pour ces 107 enfants, leur âge à la fin de leur suivi était de 364 jours en médiane (intervalle interquartiles : 92-508) et était significativement plus élevé chez les enfants alimentés artificiellement (415 ; 260-547) que chez les enfants allaités (245 ; 42-456).

**Tableau 4.** Qualité du suivi à deux ans des enfants allaités et alimentés artificiellement de l'étude Ditrane Plus (n=557).

	Nombre initial d'enfants	Suivi dans l'étude			Suivi théorique * (EA)	Suivi effectif	
		24 mois effectués	24 mois non effectués			EA	% du suivi théorique
			Enfants décédés	Enfants perdus de vue			
<b>Allaitement maternel</b>	262	185	18	59	498	421	85
<b>Alimentation artificielle</b>	295	226	21	48	562	517	92
<b>Total</b>	557 <sup>1</sup>	411	39	107	1060	938	88

<sup>1</sup> Parmi les 569 enfants né vivants inclus, 12 n'ont pas été classés car ils sont soit décédés avant d'avoir été alimentés, soit ils ont été perdus de vue avant que l'on ait pu recueillir des informations sur la façon dont ils avaient été alimentés.

\* En prenant en compte les décès survenus chez les enfants.

EA : enfant-années

Les causes rapportées pour arrêter le suivi avant les deux ans prévus par le protocole ne différaient pas entre les deux groupes et étaient les suivantes : déménagement en dehors d'Abidjan (40%), refus lié au protocole de l'étude (trop de visites, trop de prélèvements sanguins effectués chez l'enfant, 15%), problèmes familiaux (mère malade ou décédée, enfant avec le père en dehors d'Abidjan, veuvage, 9%), peur d'être stigmatisée en participant à l'étude (7%), et n'a pas pu être spécifiée pour les autres (29%).

*Survenue d'un événement de santé (événement sévère ou événement morbide validé)*

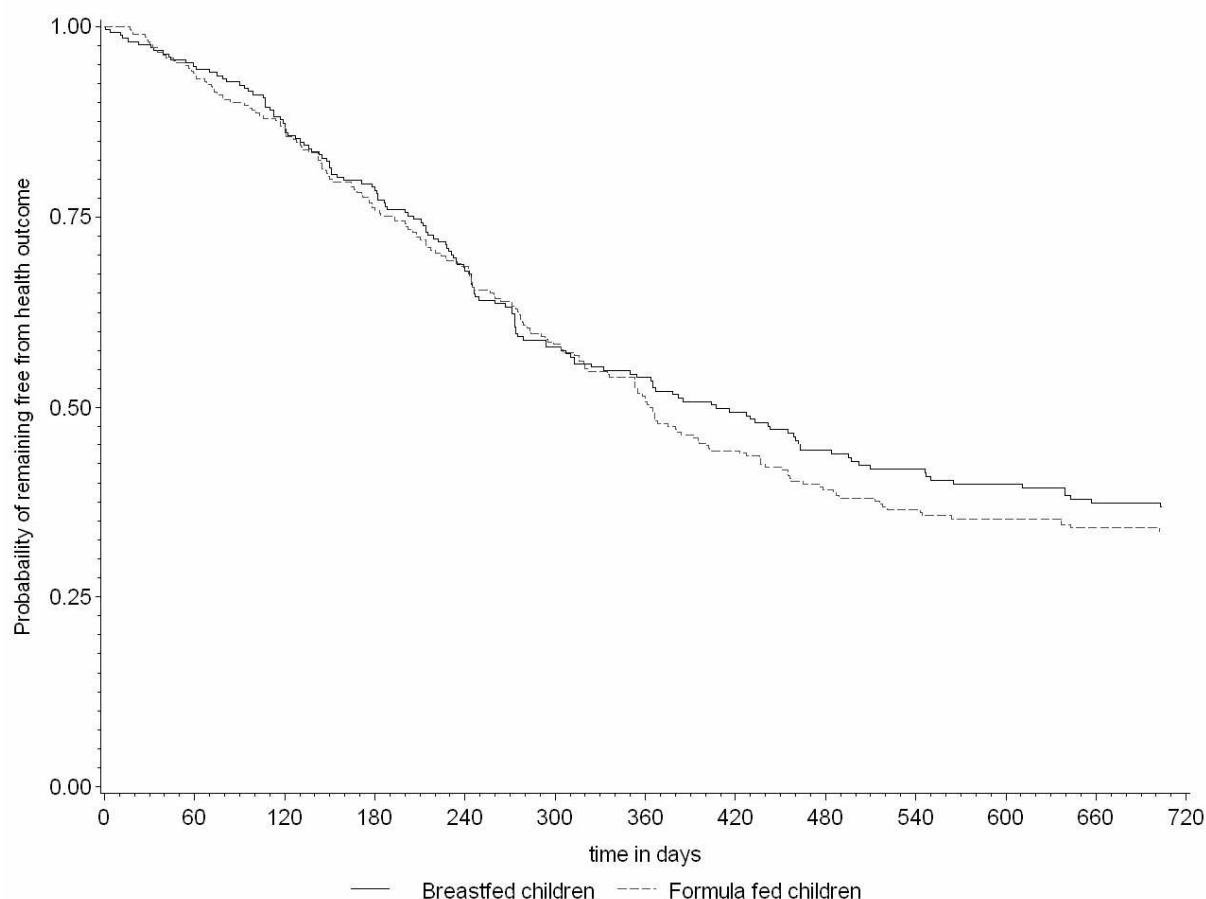
Comme représenté sur la figure 3 (page suivante), 37% des enfants non allaités et 34% des enfants allaités n'ont pas présenté de problème de santé au cours de leur suivi (risque relatif ajusté de 1,1). Les courbes de survenue d'événement en fonction des modalités d'alimentation sont strictement comparables dans les 12 premiers mois de vie. Dans la deuxième année de vie, on observe une légère augmentation du risque des enfants non allaités par rapport aux enfants allaités, cet écart restant constant durant toute la deuxième année. Cependant, ce risque additionnel n'excède jamais 10% d'écart proportionnel et n'est jamais statistiquement significatif. Parmi les enfants allaités, 93% des ces événements étaient des événements morbides validés et 7% des événements sévères, tandis que 97% étaient des événements morbides validés et 3% des événements sévères parmi les enfants non allaités ( $p=0,08$ ). Dans un modèle multivarié, la survenue d'un problème de santé était uniquement significativement associée avec le statut VIH de l'enfant (risque relatif de 3,1, IC à 95% : 2,3-4,1), et n'était pas lié à la modalité d'alimentation.

*Survenue d'un événement sévère (hospitalisation ou décès)*

Les probabilités de survie sont représentées dans le tableau 5 (page 117). Les taux de mortalité étaient strictement similaires entre les deux groupes, et ne différaient ni à trois, six, 12, 18 ou 24 mois, et ce même après ajustement sur les variables de confusion potentielles. Au cours des deux premières années de vie, les causes de décès étaient comparables entre les deux groupes, mais la proportion de décès liés à une diarrhée tendait à être plus élevée chez les enfants non allaités ( $p=0,10$ ).

Parmi les 557 enfants, 75 sont décédés ou ont été hospitalisés : 39 chez les enfants non allaités, et 36 chez les enfants allaités. Les probabilités de ne pas présenter un événement sévère sont détaillées sur la figure 4 (page 118). Ces probabilités sont les mêmes dans les deux groupes, même après ajustement sur des facteurs de confusion potentiels. Dans un modèle multivarié, la survenue d'un événement sévère était significativement associée avec le statut VIH de l'enfant (risque relatif de 15,2, IC à 95% : 9,4-24,6), le petit poids de naissance (risque relatif de 1,8, IC à 95% : 1,1-3,3), et le fait que la mère soit illettrée (risque relatif de 2,0, IC à 95% : 1,2-3,2), mais pas avec la modalité d'alimentation infantile (risque relatif de 1,2, IC à 95% : 0,7-1,9).

**Figure 3.** Probabilité à deux ans de ne pas présenter un problème de santé (décès ou hospitalisation ou événement morbide validé) en fonction des modalités d'alimentation infantile (N=557).



Probabilité de Kaplan Meier (IC à 95%) de ne pas présenter un problème de santé

	<b>3 mois</b>	<b>6 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>18 mois</b>	<b>24 mois</b>
<b>Enfants allaités</b>	0,92 0,89-0,96	0,78 0,73-0,84	0,53 0,46-0,59	0,41 0,34-0,47	0,37 0,30-0,43
<b>Enfants alimentés artificiellement</b>	0,90 0,87-0,93	0,76 0,71-0,81	0,49 0,44-0,55	0,36 0,30-0,41	0,34 0,28-0,39
Risque relatif non ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités				1,09 (IC à 95% : 0,87-1,35), p=0,45	
Risque relatif ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités *				1,10 (IC à 95% : 0,87-1,38), p=0,43	

\* Ajusté sur le niveau d'éducation de la mère, le type d'habitat, les CD4 maternels à l'inclusion, le fait de vivre ou pas avec son partenaire, le site de l'étude, le petit poids de naissance et le statut VIH de l'enfant (variable dépendante du temps) - Modèle de Cox

**Tableau 5.** Probabilités de survie et causes de décès potentielles parmi les enfants nés vivants et en fonction des modalités d'alimentation infantile (N=569).

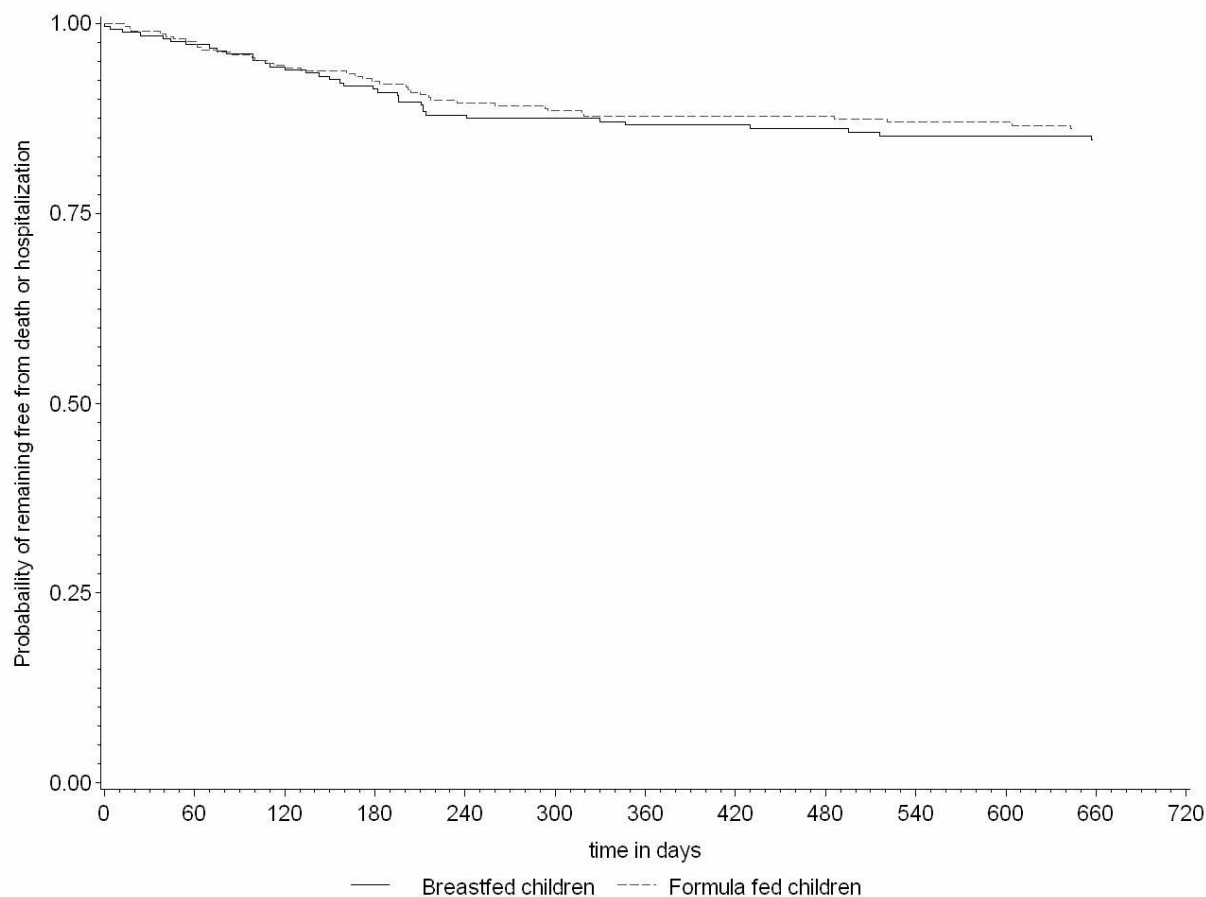
	Enfants nés vivants (n=569)	Enfants alimentés (n=557)		p-value <sup>1</sup>
		Allaitement maternel (n=262)	Alimentation artificielle (n=295)	
Nombre de décès survenus chez l'enfant	50	18	21	0.91
Pendant la période néonatale précoce	12	1	0	
Pendant la période néonatale tardive	1	0	1	
Entre le 29 <sup>ème</sup> et le 732 <sup>ème</sup> jour de vie	37	17	20	
Age médian au décès, en jours (interquartiles)	119 (18-249)	136 (75-283)	204 (98-301)	0.39
Probabilité de survie (IC à 95%)				
A 3 mois	0.96 (0.94-0.97)	0.97 (0.95-0.99)	0.97 (0.95-0.99)	0.98
A 6 mois	0.94 (0.92-0.96)	0.95 (0.92-0.97)	0.97 (0.94-0.99)	0.30
A 12 mois	0.91 (0.89-0.94)	0.94 (0.91-0.97)	0.94 (0.91-0.96)	0.99
A 18 mois	0.91 (0.88-0.93)	0.92 (0.89-0.96)	0.93 (0.90-0.96)	0.90
A 24 mois	0.90 (0.88-0.93)	0.92 (0.89-0.96)	0.93 (0.90-0.96)	0.90
Cause probable de décès, N (%)				
Bronchopneumonie	6 (12)	4 (22)	2 (9)	0.26
Diarrhée	9 (18)	2 (11)	7 (33)	0.10
Méningite	4 (8)	2 (11)	2 (10)	0.64
Anémie sévère	2 (4)	0	2 (10)	0.28
Détresse respiratoire	2 (4)	2 (11)	0	0.21
Tuberculose	1 (2)	0	1 (4)	0.54
Rougeole	1 (2)	1 (6)	0	0.46
Varicelle	1 (2)	1 (6)	0	0.46
Syndrome d'infection par le VIH	4 (8)	2 (11)	2 (10)	0.64
Cause périnatale <sup>2</sup>	13 (26)	1 (6)	2 (10)	0.58
Cause non documentée	7 (14)	3 (16)	3 (14)	0.59

<sup>1</sup> Tests utilisés pour comparer les groupes allaitement maternel et alimentation artificielle : test du  $\chi^2$  de Pearson et test exact de Fisher pour comparer les variables qualitatives, test de Mann-Whitney U pour comparer les variables quantitatives, et test du Log Rank pour comparer les probabilités de survie.

<sup>2</sup> Souffrance fœtale (n=4), infection néonatale (n=3), prématurité (n=2), circulaire du cordon (n=1), atresie congénitale du duodénum (n=1), atresie congénitale des voies biliaires (n=1), hernie congénitale (n=1)



**Figure 4.** Probabilité à deux ans de ne pas présenter un événement sévère (décès ou hospitalisation) en fonction des modalités d'alimentation infantile (N=557).



Probabilité de Kaplan Meier (IC à 95%) de ne pas présenter un événement sévère

	<b>6 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>18 mois</b>	<b>24 mois</b>
<b>Enfants allaités</b>	0,91 0,88-0,95	0,87 0,82-0,91	0,85 0,81-0,90	0,85 0,80-0,89
<b>Enfants alimentés artificiellement</b>	0,93 0,89-0,95	0,88 0,83-0,91	0,87 0,83-0,91	0,86 0,82-0,90
Risque relatif non ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités	0,89 (IC à 95% : 0,57-1,40), p=0,62			
Risque relatif ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités *	1,15 (IC à 95% : 0,71-1,86), p=0,56			

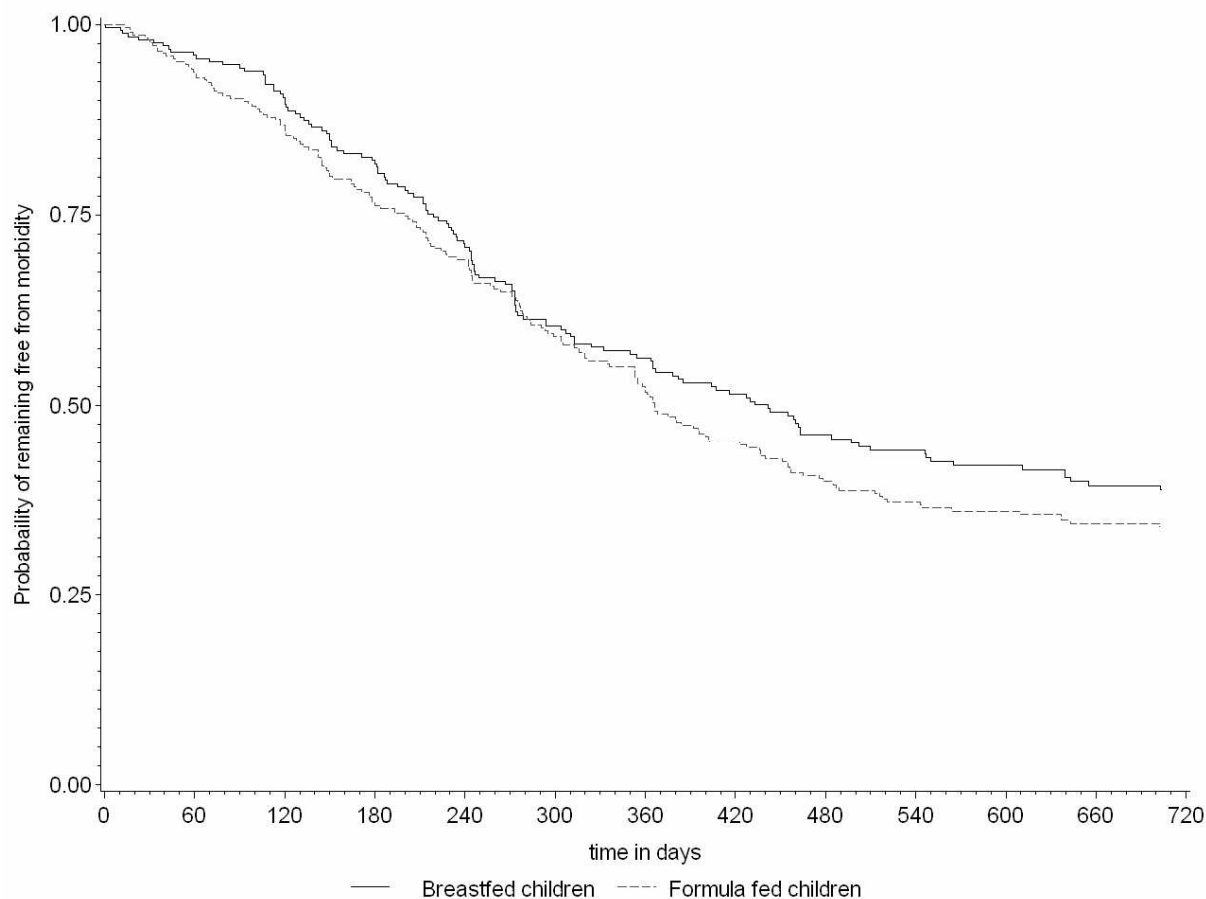
\* Ajusté sur le niveau d'éducation de la mère, le type d'habitat, les CD4 maternels à l'inclusion, le fait de vivre ou pas avec son partenaire, le site de l'étude, le petit poids de naissance et le statut VIH de l'enfant (variable dépendante du temps) - Modèle de Cox

*Survenue d'un événement morbide validé (diarrhée, infection respiratoire, malnutrition)*

Au cours de leurs deux premières années de vie, 36% des enfants n'avaient présenté aucun événement morbide validé. Comme représenté sur la figure 5 (page 120), cette proportion tendait à être légèrement plus élevée chez les enfants non allaités, mais cette différence n'était pas statistiquement significative, même après ajustement (risque relatif: 1,2 ;  $p=0,21$ ).

Les taux d'incidence de chacun des événements morbides sont détaillés dans le tableau 6 (page 121). Comparées à celles chez les enfants allaités, les incidence de diarrhée et d'infection respiratoire étaient significativement plus élevées chez les enfants non allaités : les risques relatifs ajustés valant respectivement 1,4 ( $p=0,03$ ) et 1,7 ( $p=0,04$ ). En revanche, l'incidence de la malnutrition tendait à être plus élevée chez les enfants allaités que chez les non allaités, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

**Figure 5.** Probabilité à deux ans de ne pas présenter un événement morbide validé (diarrhée, infection respiratoire ou malnutrition) en fonction des modalités d'alimentation infantile (N=557).



Probabilité de Kaplan Meier (IC à 95%) de ne pas présenter un événement morbide validé

	<b>6 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>18 mois</b>	<b>24 mois</b>
<b>Enfants allaités</b>	0,82 0,77-0,87	0,55 0,48-0,61	0,43 0,36-0,50	0,39 0,32-0,45
<b>Enfants alimentés artificiellement</b>	0,76 0,71-0,81	0,50 0,44-0,56	0,36 0,31-0,42	0,34 0,28-0,40
Risque relatif non ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités	1,15 (IC à 95% : 0,92-1,43), p=0,22			
Risque relatif ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités *	1,16 (IC à 95% : 0,92-1,46), p=0,21			

\* Ajusté sur le niveau d'éducation de la mère, le type d'habitat, les CD4 maternels à l'inclusion, le fait de vivre ou pas avec son partenaire, le site de l'étude, le petit poids de naissance et le statut VIH de l'enfant (variable dépendante du temps) - Modèle de Cox

**Tableau 6.** Taux de densité d'incidence chez l'enfant à deux ans de diarrhée, infection respiratoire et malnutrition en fonction des modalités d'alimentation infantile et du statut VIH de l'enfant (N=557).

	Diarrhée		Infection respiratoire		Malnutrition	
	Allaitement maternel	Alimentation artificielle	Allaitement maternel	Alimentation artificielle	Allaitement maternel	Alimentation artificielle
<b>Tous les enfants (n=557)</b>						
Taux d'incidence pour 100 EA (IC à 95%)	22 (18-26)	27 (23-31)	6 (4-9)	9 (6-12)	14 (10-18)	11 (8-14)
Événement conduisant à						
une hospitalisation de jour, %	21	30	20	9	2	5
une hospitalisation, %	6	3	38	34	7	7
nombre de jours d'hospitalisation, M ± ET	8,5 ± 4,6	4,8 ± 4,6	5,5 ± 4,0	6.6 ± 3.1	4.0 ± 2.7	12.0 ± 6.1
<b>Enfants non infectés par le VIH (n=507)</b>						
Taux d'incidence pour 100 EA (IC à 95%)	22 (17-27)	26 (21-31)	5 (3-8)	8 (6-11)	12 (9-16)	9 (7-12)
<b>Enfants infectés par le VIH (n=50)</b>						
Taux d'incidence pour 100 EA (IC à 95%)	26 (12-47)	43 (23-74)	15 (6-33)	30 (14-57)	36 (20-60)	30 (14-57)
Risque relatif non ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités	1,28 (IC 95% : 0,99-1,66), p=0,06		1,59 (IC 95% : 0,98-2,58), p=0,06		0,72 (IC 95% : 0,50-1,04), p=0,08	
Risque relatif ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités *	1,35 (IC 95% : 1,03-1,76), p=0,03		1,68 (IC 95% : 1,02-2,77), p=0,04		0,74 (IC 95% : 0,50-1,08), p=0,12	

\* Ajusté sur le niveau d'éducation de la mère, le type d'habitat, les CD4 maternels à l'inclusion, le fait de vivre ou pas avec son partenaire, le site de l'étude, le petit poids de naissance et le statut VIH de l'enfant (variable dépendante du temps) - Modèle de Cox

EA : enfant-années

M ± ET : moyenne ± écart-type

#### 4.9.4. *Limites spécifiques à cette étude et interprétation des résultats*

Dans notre étude, nous avons donc observé un risque de mortalité dans les deux premières années de vie strictement comparable entre les enfants allaités et ceux qui ne l'étaient pas. Par ailleurs, les probabilités de ne pas présenter à deux ans d'événement sévère (décès ou hospitalisation) et de ne pas présenter un événement morbide validé par un comité indépendant étaient comparables entre ces deux groupes. Enfin, nous avons mis en évidence un risque global en incidence statistiquement plus important de morbidité par diarrhées et infections respiratoires mais moins important de malnutrition chez les enfants alimentés artificiellement par rapport à ceux allaités. De façon cumulée, ces différences se compensent entre les deux groupes d'alimentation.

L'observation des courbes de probabilités de survenue des événements nous donne une approche de la dynamique au cours du temps de ces événements, et nous montre qu'il existe une tendance à un excès de morbidité chez les enfants non allaités par rapport à ceux allaités. Mais cet excès de risque, de l'ordre de 15%, n'est jamais statistiquement significatif. Après ajustement, les enfants non allaités présentaient un risque plus important de développer une diarrhée ou une infection respiratoire, dont la gravité n'était pas suffisamment importante pour conduire à une hospitalisation ou au décès, compte tenu de notre standard de soin propre à un contexte de recherche.

La principale limite à cette étude réside sans doute dans le fait que les deux groupes comparés correspondaient chacun à une alternative à l'allaitement maternel prolongé : les uns étaient allaités puis sevrés précocement, tandis que les autres n'étaient pas du tout allaités. On ne peut en effet pas exclure que les enfants sevrés précocement étaient plus à risque de présenter un problème de santé que des enfants allaités sur une plus longue période. Cependant, la protection conférée par l'allaitement maternel contre les maladies infectieuses est la plus élevée au cours des trois premiers mois de vie, puis diminue au cours du temps, ce qui tend à limiter ce biais (*WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality 2000*). D'un point de vue purement méthodologique, un troisième groupe d'enfants allaités de manière prolongée aurait pu constituer le groupe référence. La constitution de ce groupe à l'inclusion dans notre cohorte n'était cependant pas éthiquement acceptable, puisque certains enfants n'auraient alors eu accès à aucune intervention visant à réduire le risque de transmission postnatale du VIH. Nous aurions également pu comparer la survenue des événements chez les enfants allaités de façon prolongée et chez ceux sevrés précocement, mais une telle stratégie aurait introduit un biais de

survie qui nous aurait conduit à sous estimer le risque de survenue de ces événements chez les enfants allaités le plus longtemps. En effet, les enfants allaités plus de quatre mois étaient aussi ceux qui avaient survécu au-delà de cet âge.

Etant donné le niveau de soins particulièrement élevé pour le contexte d'Abidjan auquel avaient accès les enfants inclus dans notre étude, notre critère de jugement principal fut la survenue d'un problème de santé, défini comme un événement morbide validé, une hospitalisation ou un décès, plutôt que les décès ou les événements sévères uniquement. Nous pensons en effet que certains événements morbides auraient pu aboutir à une hospitalisation et/ou au décès de l'enfant dans un contexte moins protégé que dans notre étude. Nous avons donc fourni un travail important pour recueillir tous les événements morbides et valider ceux correspondants aux définitions précédemment décrites. Les mêmes critères ont été utilisés pour définir les cas parmi les enfants allaités et ceux qui ne l'étaient pas. Par ailleurs, le comité de validation de ces événements cliniques ne connaissait pas la façon dont les enfants avaient été alimentés. Comme la plupart des femmes incluses dans notre étude étaient d'un faible niveau d'éducation, nous avons élargi la définition de diarrhée fournie par l'OMS aux diarrhées associées avec des signes cliniques de déshydratation ou suffisamment graves pour nécessiter une seconde consultation dans les 72 heures. Il nous semblait en effet difficile pour les mères incluses dans notre étude de pouvoir rapporter avec précision que l'enfant avait eu au moins trois selles liquides par jour pendant au moins deux jours. Néanmoins, cette stratégie qui nous a peut être conduit à surestimer l'incidence des diarrhées dans notre étude est restée comparable entre les deux groupes et nous a permis d'estimer le différentiel de façon valide.

Notre étude a ainsi mis en évidence que l'alimentation artificielle n'était pas délétère pour la santé de l'enfant dans un contexte où les mères étaient conseillées dès la période prénatale en matière d'alimentation infantile, où elles choisissaient la façon qu'il leur semblait la plus appropriée d'alimenter leur enfant, où elles avaient accès à de l'eau potable, où les enfants étaient suivis cliniquement et nutritionnellement et où les substituts de lait maternel étaient fournis gratuitement. Etant données ces contraintes, l'alimentation artificielle n'était pas seulement sûre pour la santé de l'enfant, mais également acceptable pour les mères (plus de la moitié choisirent cette option) et faisable dans notre contexte (85% des mères étaient compliantes à cette intervention nutritionnelle). Les éléments nécessaires à la mise en place de telles interventions seront discutés dans la dernière partie de cette thèse (chapitre 5, page 171).

#### **4.10. Croissance des enfants à deux ans en fonction des pratiques d'alimentation infantile**

Nous avons également pour objectif d'évaluer la croissance des enfants en fonction des modalités d'alimentations infantiles. Des analyses intermédiaires avaient été conduites en 2002 au cours de mon DEA intitulé "Pratiques d'alimentation infantile et anthropométrie des nourrissons dans le cadre de stratégies de réduction de la transmission postnatale du VIH en Afrique". Les moyennes des  $z$  scores du poids pour l'âge, de la taille pour l'âge et du poids pour la taille, ainsi que la proportion d'enfants souffrant de retards de croissance ( $z$  score < -2) avaient été calculés chez les enfants allaités et chez ceux qui ne l'étaient pas, puis comparées entre ces deux groupes. Ces analyses avaient été réalisées à quatre mois, parmi les 141 premiers couples mère-enfant inclus dans l'étude Ditrane Plus.

Nous avons depuis approfondi notre réflexion sur cette thématique. L'évaluation de la croissance des enfants en fonction des pratiques d'alimentation infantile est complexe, et ne peut se limiter à la seule survenue des problèmes de croissance matérialisés par un  $z$  score situé sous le seuil de -2 (*WHO Working Group on Infant Growth 1995*). Une approche complémentaire consiste à étudier l'évolution des moyennes de  $z$  scores au cours du temps (*Lepage 1996*). Par ailleurs, la trajectoire de la croissance des enfants de la naissance à deux ans peut être modélisée en utilisant des modèles mixtes pour données longitudinales répétées (*Kramer 2003; European collaborative study 2005*). Cette dernière approche permettrait de comparer les trajectoires de la croissance chez les enfants allaités et les enfants non allaités en ajustant sur des facteurs de confusion potentiels, tels que par exemple le statut de l'enfant vis-à-vis de l'infection par le VIH ou le niveau socio-économique de la mère. Ces analyses sont en cours de réalisation afin d'étudier avec précision la croissance des enfants de l'étude Ditrane Plus en fonction des modalités d'alimentation infantile, entre la naissance et deux ans.

#### **4.11. Adéquation nutritionnelle des aliments de complément en relation avec le statut nutritionnel des enfants allaités sevrés précocement**

Le travail qui suit n'est pas présenté comme un critère de jugement direct des alternatives à l'allaitement maternel prolongé mais comme une étude descriptive des pratiques de sevrage induites par le projet en relation avec le risque de malnutrition des enfants.

##### *4.11.1. Problématique de l'étude*

Dans un contexte où, comme à Abidjan, l'allaitement est souvent prolongé au-delà de la première année de vie, le lait maternel est au centre de l'alimentation du jeune enfant. Il constitue l'essentiel des apports nutritionnels au cours des premiers mois de vie. Puis les aliments de compléments sont progressivement introduits pour venir compléter cet apport, avant que l'enfant ne passe au "plat familial". Dans le cadre de la réduction de la transmission postnatale du VIH, la promotion d'un sevrage précoce autour du quatrième mois de vie bouleverse ces habitudes. Ainsi, la mise en place d'un sevrage précoce pourrait avoir pour conséquence que les aliments de complément ne soient pas nutritionnellement adéquats, ce qui serait alors délétère pour le développement de l'enfant.

A chacune des visites prévues tout au long des deux ans de suivi des enfants de l'étude Ditrane Plus, les modalités d'alimentation infantile des sept derniers jours étaient systématiquement recueillies. Ces données constituent une source d'information exceptionnelle dans le contexte africain et permettent de reconstituer avec précision l'évolution des pratiques d'alimentation infantile au cours des deux premières années de vie.

Nous avons donc décrit chez les enfants allaités l'évolution des aliments consommés en précisant la fréquence à laquelle ils étaient utilisés ainsi que les âges auxquels ils étaient introduits. Ces informations nous ont également permis d'évaluer l'adéquation nutritionnelle de l'alimentation de ces enfants allaités sevrés précocement. Pour ce faire, nous avons créé un indice synthétisant diverses dimensions des pratiques d'alimentation infantile : la qualité de la source lactée fournie, la diversité alimentaire, la fréquence des repas ainsi que la fréquence à laquelle divers groupes d'aliments étaient donnés. L'association entre cet indice et le statut nutritionnel ultérieur des enfants fut ensuite étudiée.

Cette étude a fait l'objet d'un article accepté pour publication dans *Pediatrics (Becquet in press-b)*. Cet article est présenté ci-après.



4.11.2. *Becquet et al. - Pediatrics - sous presse*

**Becquet R, Leroy V, Ekouevi DK, Viho I, Castetbon K, Fassinou P, Dabis F, Timite-Konan M**

*"Complementary feeding adequacy in relation to nutritional status among early weaned breastfed children born to HIV-infected mothers, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire"*

**Pediatrics (in press)**



**Background.** In high HIV-prevalence resource constrained settings, exclusive breastfeeding with early cessation is one of the conceivable interventions aimed at the prevention of HIV through breastmilk. Nevertheless, this intervention has potential adverse effects such as the inappropriateness of complementary feeding taking over breastmilk. **Design.** Prospective cohort study in Abidjan, Côte d'Ivoire. **Methods.** HIV-infected pregnant women willing to breastfeed who had received a perinatal antiretroviral prophylaxis were offered to practice exclusive breastfeeding and initiate early cessation of breastfeeding from the fourth month to reduce breastmilk HIV transmission. Nature and ages of introductory complementary feeding were described in infants up to their first birthday by longitudinal compilation of 24 hour and seven day recall histories. These recalls were done weekly until six weeks of age, monthly until nine months of age, and then quarterly. We created an index synthesizing the nutritional adequacy of infant feeding practices (in terms of quality of the source of milk, dietary diversity, food and meal frequencies) ranging from 0 to 12. The association of this feeding index with growth outcomes in children was investigated. **Results.** Among the 262 breastfed children included, complete cessation of breastfeeding occurred in 77% by their first birthday, with a median duration of four months. Most of the complementary foods were introduced within the seventh month of life, except for baby food and infant formula that were introduced at age four months. The feeding index was relatively low (5/12) at age six months, mainly due to insufficient dietary diversity, but was improved in the next six months (8.5/12 at age 12 months). Inadequate complementary feeding at age six months was associated with impaired growth during the next 12 months, with a 37% increased probability of stunting. **Conclusion.** Adequate feeding practices around the weaning period are thus crucial to achieve optimal child growth. HIV-infected women should only turn to early cessation of breastfeeding when they are properly counselled to provide adequate complementary feeding taking over breastmilk. Our child feeding index could contribute to the assessment of the nutritional adequacy of complementary feeding around the weaning period and thus help detecting children at risk of malnutrition.

**Complementary feeding adequacy in relation to nutritional status  
among early weaned breastfed children born to HIV infected mothers,  
ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire**

Renaud BECQUET <sup>1</sup>, Valériane LEROY <sup>1</sup>, Didier K. EKOUEVI <sup>2</sup>, Ida VIHO <sup>2</sup>, Katia CASTETBON <sup>3</sup>, Patricia FASSINOUE <sup>4</sup>, François DABIS <sup>1</sup>, Marguerite TIMITE-KONAN <sup>4</sup>, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus study group \*

1 Unité INSERM 593, Institut de Santé Publique Epidémiologie Développement - ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux, France

2 Projet ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Programme PAC-CI, Centre Hospitalier Universitaire de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

3 Unité de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelles, Institut de Veille Sanitaire - InVS, Paris, France

4 Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire

\* See appendix

**Correspondence and reprint requests**

Renaud BECQUET, Unité INSERM 593, Institut de Santé Publique Epidémiologie et Développement (ISPED), Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France, Tel.: +33.(0)5.57.57.45.35, Fax: +33.(0)5.57.57.45.28, E-mail: Renaud.Becquet@isped.u-bordeaux2.fr

**Sources of financial support**

The primary sponsor of the ANRS 1201/1202 Ditrane Plus study was the Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS). Renaud BECQUET was a fellow of the French Ministry of Education, Research and Technology. Didier K. EKOUEVI was a fellow of the French charity "Ensemble contre le Sida".

**Abbreviations**

ANRS, Agence Nationale de Recherches sur le Sida; CI, Confidence Interval; FF, Formula Feeding; HAZ, Height-for-Age z score; HIV, Human Immunodeficiency Virus; SD, Standard Deviation; WAZ, Weight-for-Age z score; WHZ, Weight-for-Height z score; WHO, World Health Organization.

**Running title**

HIV, early weaning and complementary feeding adequacy

**Word count**

Abstract: 351 words. Manuscript: 4432 words, 3 tables, 3 figures, 34 references

**ABSTRACT**

**Background.** In high HIV-prevalence resource constrained settings, exclusive breastfeeding with early cessation is one of the conceivable interventions aimed at the prevention of HIV through breastmilk. Nevertheless, this intervention has potential adverse effects such as the inappropriateness of complementary feeding taking over breastmilk.

**Design.** Prospective cohort study in Abidjan, Côte d'Ivoire.

**Methods.** HIV-infected pregnant women willing to breastfeed who had received a perinatal antiretroviral prophylaxis were offered to practice exclusive breastfeeding and initiate early cessation of breastfeeding from the fourth month to reduce breastmilk HIV transmission. Nature and ages of introductory complementary feeding were described in infants up to their first birthday by longitudinal compilation of 24 hour and seven day recall histories. These recalls were done weekly until six weeks of age, monthly until nine months of age, and then quarterly. We created an index synthesizing the nutritional adequacy of infant feeding practices (in terms of quality of the source of milk, dietary diversity, food and meal frequencies) ranging from 0 to 12. The association of this feeding index with growth outcomes in children was investigated.

**Results.** Among the 262 breastfed children included, complete cessation of breastfeeding occurred in 77% by their first birthday, with a median duration of four months. Most of the complementary foods were introduced within the seventh month of life, except for baby food and infant formula that were introduced at age four months. The feeding index was relatively low (5/12) at age six months, mainly due to insufficient dietary diversity, but was improved in the next six months (8.5/12 at age 12 months). Inadequate complementary feeding at age six months was associated with impaired growth during the next 12 months, with a 37% increased probability of stunting.

**Conclusion.** Adequate feeding practices around the weaning period are thus crucial to achieve optimal child growth. HIV-infected women should only turn to early cessation of breastfeeding when they are properly counselled to provide adequate complementary feeding taking over breastmilk. Our child feeding index could contribute to the assessment of the nutritional adequacy of complementary feeding around the weaning period and thus help detecting children at risk of malnutrition.

Medical subject headings: Africa; breast feeding; disease transmission, vertical; HIV infections; infant nutrition; nutritional status

The World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund have recently advocated for increased commitment to appropriate feeding practices for all infants and young children in order to achieve optimal growth, development and health (1). As a global public health recommendation, international guidelines stress that infants should be exclusively breastfed for six months, then frequent and on-demand breastfeeding should continue to 24 months and should be coupled with the gradual introduction of complementary feeding adapted to the child's requirements and abilities (2).

Nevertheless, this issue is particularly complex in high human immunodeficiency virus (HIV) prevalence resource constrained settings where HIV infected pregnant women face a dilemma regarding the feeding practices of their forthcoming infant (3). Indeed, in these settings where breastfeeding is widely practiced and usually prolonged one year after birth, the overall risk of HIV transmission through breastmilk was estimated to be 8.9 new cases per 100 child-years of breast-feeding (4). Several nutritional strategies are conceivable in urban settings to reduce this risk (5). One of them consists in the combined promotion of exclusive breastfeeding and early cessation of breastfeeding. Indeed, the shorter the breastfeeding period, the lower the cumulative risk of HIV transmission through breastmilk (6). Moreover, some observational evidence shows that exclusive breastfeeding carries a lower postnatal risk of transmission of HIV than breastfeeding with early introduction of other fluids or foods (7-9).

To be fully assessed, the benefits of such a nutritional intervention in terms of reduction of postnatal HIV transmission have to be balanced with their potential risks for infant health. Indeed, this nutritional intervention could also have potential adverse effects. One of these was that complementary feeding taking over breastmilk would not be nutritionally appropriate, whereas international guidelines stress that such a strategy should be coupled with the introduction of nutritionally adequate and safe complementary foods (10, 11).

We launched in 2001 a research study aimed at the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire, proposing to HIV-infected pregnant women willing to breastfeed to do it exclusively and to initiate early weaning (12). We had previously shown that among these breastfeeding mothers, the median duration of breastfeeding was reduced to four months, which was shorter than it was usually practiced in this population (13-15).

The purpose of our study was first to describe the nature and ages of introduction of complementary feeding among early weaned breastfed infants up to their first birthday ; and second to assess the nutritional adequacy of these complementary foods by creating a child feeding index, and to investigate its association with child nutritional status.

## **MATERIALS AND METHODS**

### ***Study area and population***

The ANRS 1201/1202 Ditrame Plus study was conducted in Abidjan, the economic capital of Côte d'Ivoire. From March 2001 to March 2003, any pregnant woman, aged at least 18, attending one of the selected prenatal clinics and living within the limits of Abidjan was offered pre-test-counselling and HIV testing. Women who tested positive were offered to enter the study from 32 weeks of gestation after having been explained the objectives of the study, accepted the study protocol and signed an informed consent (16, 17).

### ***Research design***

Within this open-labelled cohort, women received a short peri-partum antiretroviral drug combination (12). Two nutritional interventions were hierarchically and systematically proposed to the women during prenatal visits (13). The first strategy consisted in complete avoidance of breastfeeding by providing artificial milk from birth. The second option consisted in practicing exclusive breastfeeding with the aim to obtain complete cessation of breastfeeding between three and four months of age. Breastfeeding women were encouraged to cup-feed their infants when initiating weaning. In all cases, replacement feeding until nine months of age as well as the material needed were provided free of charge and the staff supported the choice expressed by the women and counselled them accordingly.

### ***Follow-up procedures***

From birth up to the second birthday, 19 visits were scheduled for clinical, biological, nutritional and psychosocial follow-up of both mothers and infants. Mother-infant pairs were seen on study sites at birth, two days after delivery, weekly until six weeks of age, monthly until nine months of age, and every three months until the second birthday. Services dispensed by the study team were also available whenever needed between scheduled visits. All transport costs were reimbursed and all care expenses related to any clinical event were entirely supported by the project.

Nutritionists counselled individually the women on study sites about infant feeding practices whenever needed. Collective sessions were organized to help mothers to correctly position their baby to the breast, to reiterate the benefits of exclusive breastfeeding, how safely prepare artificial feeding, initiate weaning, use appropriate complementary feeding or cook the baby food.

At each scheduled visit, anthropometric measurements including height and weight were taken by trained staff according to standard procedures (18).

***Collection of infant feeding practices***

At each scheduled visit, infant feeding practices were recorded via structured questionnaires by trained social workers who were not involved in nutritional counselling. Women were asked if their child had been given breastmilk, artificial milk or both since the last visit. Fluids and foods other than breastmilk or artificial milk were also documented using a 24 hour and a seven day recall history. Social workers went over a detailed list of commonly used fluids or foods. Women were asked if these fluids, foods or some other items not listed had been given in the previous seven days, and if so how many times on the day before (24 hour recall history) and how frequently in the past seven days.

Infants were classified at each scheduled visit as exclusively or predominantly breastfed, mixed fed or artificial fed using these recall histories (19). Being exclusively breastfed from birth at a given time meant having been classified in this category at all the preceding visits since birth. We used the following WHO definitions to allow a better comparability of results between studies. Exclusive breastfeeding means giving a child no other food or drink, including no water, in addition to breastfeeding with the exception of medicines, vitamin drops or syrups, and mineral supplements (20). Predominant breastfeeding means breastfeeding a child but also giving small amounts of water or water based drinks. Neither food-based fluid nor solid food are allowed under this definition (20). Artificial feeding means feeding a child on artificial feeds (including infant formula and powdered animal milk), and not breastfeeding at all (21). Mixed feeding means breastfeeding while giving non-human milk such as infant formula or food-based fluid or solid food (22).

We defined the weaning process as the period from the introduction of the first weaning food till complete cessation of breastfeeding. We defined baby food as cereal based baby food enriched with powdered animal milk. The term weaning food was used for all solid foods and/or any breastmilk substitutes (such as infant formula).

***Child feeding index***

To assess the nutritional adequacy of complementary feeding, we created an index synthesizing multiple dimensions of child feeding practices on the basis of both current infant feeding recommendations and Ruel and Menon previous work on the subject (2, 10, 23). This child feeding index was adapted to the context of the Ditrane Plus study, where women were encouraged to exclusively breastfeed during four months, then replace breastmilk by formula feeding until nine months of age. From weaning initiation, women were also encouraged to provide milk sources to their infant through baby food enriched with powdered animal milk, and

dairy products. The scoring system used to create the child feeding index at ages six, nine and 12 months is detailed in table 1. The more positive the nutritional practices were, the higher scores assigned were. This index was a summation of four sub-scores which are detailed below, and ranged from 0 to 12.

TABLE 1. Scoring system used to create the child feeding index for children at each age.

	Age 6 Months	Age 9 Months	Age 12 Months
<b>Source of Milk (past 24 hours)</b>	Breastmilk = 1 FF - correct amount * = 1 FF - wrong amount = 0 Baby food or dairy product = 1	Breastmilk = 1 FF - correct amount † = 1 FF - wrong amount = 0 Baby food or dairy product = 1	Breastmilk = 1 FF = 1 Baby food = 1 Dairy product = 1
<i>Sub-score 1</i>	Maximum = 2	Maximum = 2	Maximum = 2
<b>Dietary diversity (past 24 hours)</b>	Baby food or dairy product = 1 Vegetables or fruits = 1 Tubers or starchy food = 1 Meat or fish or egg = 1	Baby food or dairy product = 1 Vegetables or fruits = 1 Tubers or starchy food = 1 Meat or fish or egg = 1	Baby food or dairy product = 1 Vegetables or fruits = 1 Tubers or starchy food = 1 Meat or fish or egg = 1
<i>Sub-score 2</i>	Maximum = 4	Maximum = 4	Maximum = 4
<b>Food frequency (past 7 days)</b>	For each of: baby food/dairy product, vegetables/fruits, tubers/starchy food, meat/fish/egg 0 times in past 7 days = 0 1-2 times in past 7 days = 0.5 3 times or more in past 7 days = 1	For each of: baby food/dairy product, vegetables/fruits, tubers/starchy food, meat/fish/egg 0 times in past 7 days = 0 1-3 times in past 7 days = 0.5 4 times or more in past 7 days = 1	For each of: baby food/dairy product, vegetables/fruits, tubers/starchy food, meat/fish/egg 0 times in past 7 days = 0 1-3 times in past 7 days = 0.5 4 times or more in past 7 days = 1
<i>Sub-score 3</i>	Maximum = 4	Maximum = 4	Maximum = 4
<b>Meal frequency (past 24 hours)</b>	0 meals a day = 0 1 meal a day = 1 2 or more meals a day = 2	0 meals a day = 0 1-2 meals a day = 1 3 or more meals a day = 2	0 meals a day = 0 1-2 meals a day = 1 3 or more meals a day = 2
<i>Sub-score 4</i>	Maximum = 2	Maximum = 2	Maximum = 2
<b>Total score ‡</b>	Maximum = 12	Maximum = 12	Maximum = 12

FF: formula feeding ; baby food: cereal based baby food enriched with powdered animal milk

\* at least equivalent to the amount of two 210 mL feeds ; † at least equivalent to the amount of one 210 mL feed ; ‡ sum of sub-scores 1 to 4

A source of milk score was created on the basis of the foods containing milk consumed by the child in the previous 24 hours. Nutritionally speaking, breastfeeding was the best practice. But on the other hand, breastfeeding beyond six months of age is associated with an increased risk of postnatal transmission of HIV, which needs to be taken into account in the appropriateness of this practice. A score of “1” was thus assigned to breastfed children. In our context where non-breastfeeding carried a much lower risk of HIV transmission, we decided to assign the same positive score to formula fed children, but only when the women reported to have prepared the correct amounts of feeds. Cereal based baby foods enriched with powdered animal milk and dairy products were considered as substantial sources of milk and thus assigned positives scores.

A dietary diversity score was created on the basis of the number of food groups consumed by the child in the previous 24 hours. Emphasis was made on animal products as meat, fish and eggs on the one hand, and products containing animal milk (dairy products and baby food) on the other hand and constituted two food groups. Vegetables and fruits which are important sources of

vitamins and are rich in dietary fibre, and tubers, grain and starchy foods which are staple diet in this setting constituted another two food groups. Considering that all of these food groups were essential to ensure a high dietary diversity, a score of “1” was assigned to each of them.

A food frequency score was based on the number of days the children consumed each of these food groups in the previous week. The scoring depends on the age of the child and is detailed in table 1.

A meal frequency score was based on the number of meals (complementary foods) in the previous 24 hours. A maximum score of “2” was given to children who had received complementary feeding at least twice a day at age six months, and at least three times a day at ages nine and 12 months.

### ***Statistical analysis***

The following analyses were conducted among women whose live-born infant was initially classified as breastfed using the recall history obtained at the day two visit.

The probability of being breastfed was calculated from birth until one year of age, using the Kaplan Meier method. We also detailed the proportion of children who were in each feeding category at given ages.

The proportion of children who were ever fed each food item from birth up to 12 months of age and the median ages of introduction of these food items were calculated. For each food item and for each monthly or quarterly visit from birth up to 12 months of age, we reported the proportion of children who had been given this food item at least once in the previous week.

The mean and median values of the child feeding index were calculated at ages six, nine and 12 months. At each of these ages, the index was grouped into terciles to form three categories of child feeding practices: low, average or high, in order to assess the nutritional adequacy of complementary feeding.

The relationship between these three nutritional categories and long-term growth outcomes in children was also investigated. For this purpose, weight-for-age, height-for-age, and weight-for-length z scores were calculated on the basis of the sex- and age-specific growth charts references developed by the National Center for Health Statistics and the Centers for Disease Control and recommended for international use by WHO (24-26). The z score or standard deviation (SD) unit is defined as the difference between the value for an individual and the median value of the reference population for the same age or height, divided by the standard deviation of the reference population.



The mean z score were presented at ages nine, 12 and 18 months and compared between children with a low vs. an average or high index at age six months, and a low or average vs. a high index at ages nine and 12 months.

The cumulative probability of being stunted (defined as height-for-age z scores inferior to -2 SD) at least once from age seven months to age 18 months was compared between children with a low vs. an average or high index at M6, using the Kaplan-Meier technique (27, 28). Multivariate analysis used Cox's proportional-hazard models. This approach allowed for adjusting this comparison on potential confounding variables: maternal education, type of housing, low birth weight (<2500g) and paediatric HIV status (time dependant variable).

All statistical analyses were carried out with the use of SAS software (version 8.2; SAS Institute, Inc, Cary, NC).

### ***Ethical permissions***

The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus study was granted ethical permission in Côte d'Ivoire from the ethical committee of the National AIDS Control Programme, and in France from the institutional review board of the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS). As part of the Ditrane Plus programme, the study presented here was included in the institutional review board approval.

## RESULTS

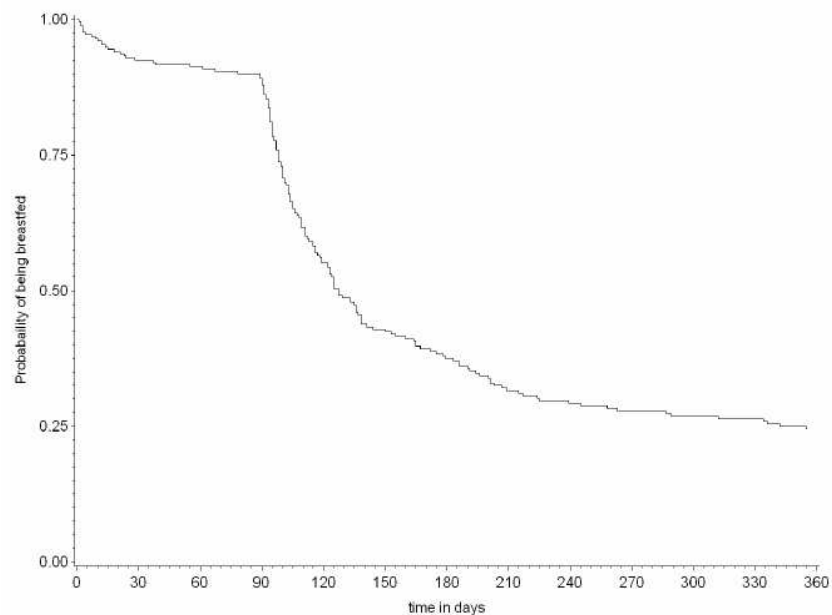
### *Baseline study population characteristics*

Among the 557 mothers included in the Ditrane Plus study who delivered a live birth, 262 (47 percent) initiated breastfeeding and constituted the breastfeeding group for the present analysis. Overall, 47 percent of these breastfeeding women were illiterate, 70 percent lived with their partner, all but eight had electricity at home, and all had at least access to tap water in their yard. Three quarter of them lived in a typical shared housing with several houses organized around a yard where inhabitants live in crowded accommodation and share kitchen and restroom.

### *Breastfeeding characteristics*

At 12 months of age, 77 percent of these mothers had completely ceased breastfeeding. Complete cessation of breastfeeding occurred in median 4 months after delivery (Interquartile-range: 3, 5). The probabilities of being breastfed from birth until one year of age are represented on figure 1.

**FIGURE 1.** Kaplan-Meier probability of being breastfed. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005 (N=262).



The majority of infants (60 percent) were predominantly breastfed from birth to age three months. At four months of age, 39 percent of the infants were mixed fed, 30 percent were predominantly breastfed, 8 percent were exclusively breastfed while the remainders were not breastfed any more. At this age, 83 percent of the mixed fed children were in the process of being weaned and were thus receiving both infant formula and breastmilk. From six months of age, most of the infants

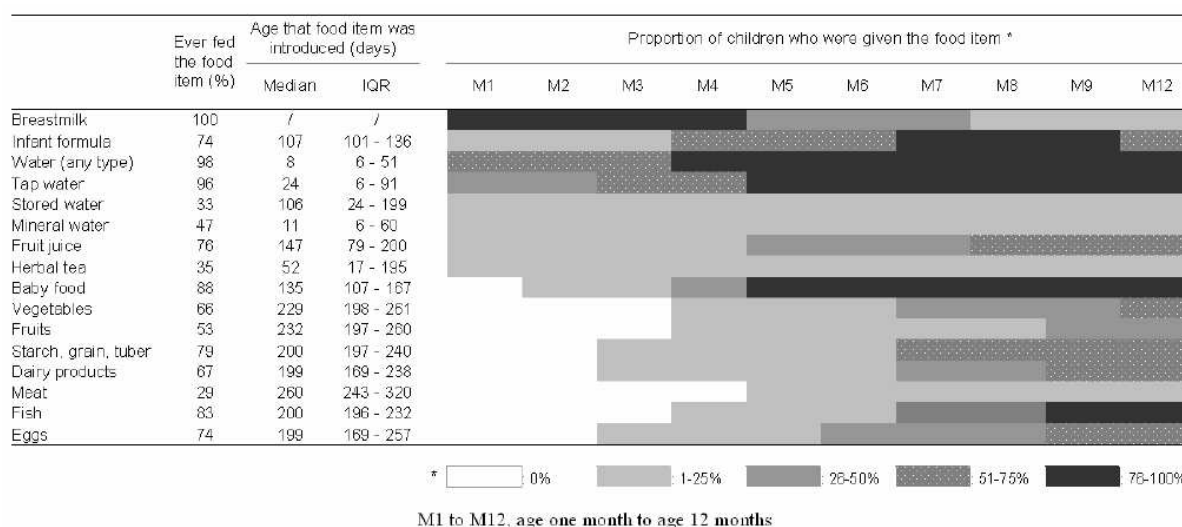
were not breastfed any more and received artificial feeding instead, while the remaining breastfed infants were essentially mixed fed.

Within our cohort, the cumulative probabilities of being exclusively breastfed from birth were 0.18 (95 percent confidence interval (CI): 0.13, 0.22), 0.10 (0.06, 0.13) and 0.01 (0, 0.02) at ages one, three and six months respectively. As detailed on figure 2, this low prevalence of exclusive breastfeeding could be explained by early common introduction of fluids such as water (essentially tap water, but use of mineral water was also relatively common early in life). Indeed, 98 percent of the infants had ever been given water from 8 days of age in median. Other fluids such as herbal tea or fruit juice were widely used but introduced later, i.e. in median 12 weeks and five months after birth respectively.

### *Ages of introduction and use of several food items*

The proportion of children who had ever been given each item of a selection of food items, the age of introduction of each food item as well as the proportion of children who were given it at several ages are represented on figure 2. Most of the complementary foods were introduced within the seventh month of life, except for baby food and infant formula that were introduced earlier, i.e. around the median age of complete cessation of breastfeeding. Less than a third of infants had been given meat by their first birthday, but fish and eggs were widely used in this population, indeed respectively 83 percent and 74 percent of the children had received these food items by their first birthday.

**FIGURE 2.** Proportion of children who were given commonly used food items from birth up to age 12 months. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005 (N=262).



**Child feeding index and its relation to child growth**

The values of the child feeding index at ages six, nine and 12 months are detailed in table 2.

TABLE 2. Child feeding index scores at ages six, nine and twelve month. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005.

	Age 6 Months		Age 9 Months		Age 12 Months	
<b>Source of Milk (past 24 hours)</b>	Breastfeeding	35%	Breastfeeding	24%	Breastfeeding	23%
	FF - correct amount	52%	FF - correct amount	62%	FF	54%
	FF - wrong amount	12%	FF - wrong amount	12%	Baby food / dairy product *	23%
	Baby food / dairy product *	1%	Baby food / dairy product *	2%		
Sub-score value †	1.63 (0.53)		1.73 (0.47)		1.65 (0.58)	
<b>Dietary diversity (past 24 hours)</b>	Baby food / dairy product	76%	Baby food / dairy product	87%	Baby food / dairy product	83%
	Vegetables / fruits	5%	Vegetables / fruits	41%	Vegetables / fruits	52%
	Tubers / starchy food	3%	Tubers / starchy food	46%	Tubers / starchy food	50%
	Meat / fish / egg	14%	Meat / fish / egg	78%	Meat / fish / egg	89%
Sub-score value †	0.98 (0.71)		2.51 (1.11)		2.75 (1.06)	
<b>Food frequency (past 7 days)</b>	3 times or more of:		4 times or more of:		4 times or more of:	
	Baby food / dairy product	74%	Baby food / dairy product	82%	Baby food / dairy product	77%
	Vegetables / fruits	2%	Vegetables / fruits	33%	Vegetables / fruits	45%
	Tubers / starchy food	3%	Tubers / starchy food	45%	Tubers / starchy food	52%
Meat / fish / egg	8%	Meat / fish / egg	70%	Meat / fish / egg	82%	
Sub-score value †	0.90 (0.64)		2.49 (1.08)		2.70 (1.12)	
<b>Meal frequency (past 24 hours)</b>	0 meal	21%	0 meal	5%	0 meal	3%
	1 meal	15%	1-2 meals	57%	1-2 meals	55%
	2 or more meals	64%	3 or more meals	38%	3 or more meals	42%
Sub-score value †	1.41 (0.82)		1.32 (0.57)		1.39 (0.54)	
<b>Total score †</b>	4.93 (2.29)		8.06 (2.47)		8.49 (2.55)	
	‡ 6 (5-6)		‡ 8.5 (7-9)		‡ 9 (7.5-10)	

FF: Formula feeding ; \* baby food or dairy product only i.e. no breastmilk nor formula feeding ; † mean (standard deviation) ; ‡ median (33<sup>rd</sup> percentile - 66<sup>th</sup> percentile)

At all ages, all of the four sub-score values ranged from zero to the maximum possible value, namely two or four. At age six months, the mean values of the source of milk and meal frequency scores were satisfactory (1.63/2 and 1.41/2, respectively), whereas the dietary diversity and food frequency scores were low (inferior to 1/4), leading to a relatively low child feeding index score with a mean around 5 out of 12. At nine and twelve months of age, the dietary diversity and food frequency were more adequate (superior to 2.5/4), resulting to a considerably improved child feeding index. No statistically significant association were found at any of the three ages between maternal socio-demographic characteristics and the child feeding index categories (low, average or high).

As shown in table 3, a low compared to an average or high child feeding index score at age six months was associated with a significantly lower mean height-for-age z score at ages 12 and 18 months, and a lower mean weight-for-age z score at ages nine, 12 and 18 months. No statistically significant associations were found between the values of the child feeding index at ages nine and 12 months and the z score values in the subsequent months. Very similar results were obtained

when excluding HIV-infected children (data not shown). Given the relatively small number of HIV-infected children, they were not examined as a separate stratum.

**TABLE 3.** Relationship between mean Height-for-Age  $z$  score, Weight-for-Age  $z$  score and Weight-for-Height  $z$  score and child feeding index scores, at given ages. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005.

	Mean $z$ score at age 9 Months			Mean $z$ score at age 12 Months			Mean $z$ score at age 18 Months		
	HAZ	WAZ	WHZ	HAZ	WAZ	WHZ	HAZ	WAZ	WHZ
<b>Child feeding index score at M6</b>									
low	-1.10	-1.13	-0.04	-1.11	-1.62	-0.57	-1.07	-1.67	-0.77
average or high	-0.78	-0.80	0.10	-0.77	-1.23	-0.38	-0.67	-1.24	-0.59
<i>p-value</i> *	0.10	0.04	0.41	0.04	0.03	0.31	0.01	0.02	0.30
<b>Child feeding index score at M9</b>									
low or average				-0.95	-1.47	-0.54	-0.88	-1.47	-0.72
high				-0.76	-1.17	-0.28	-0.70	-1.22	-0.49
<i>p-value</i> *				0.27	0.12	0.17	0.31	0.19	0.21
<b>Child feeding index score at M12</b>									
low or average							-0.88	-1.47	-0.70
high							-0.79	-1.33	-0.60
<i>p-value</i> *							0.61	0.50	0.56

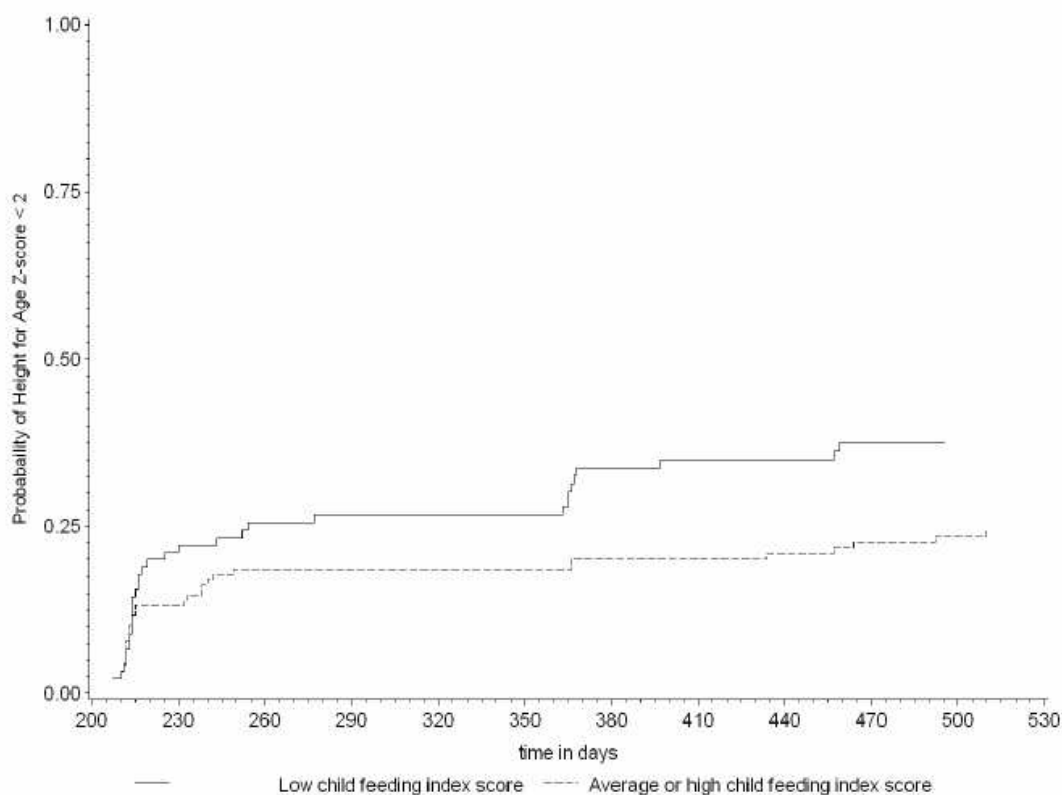
HAZ, Height-for-Age  $z$  score; WAZ, Weight-for-Age  $z$  score; WHZ, Weight-for-Height  $z$  score

\* Student t-test on the equality of means

The relationship between the child feeding index score at age six months and the cumulative probability of stunting in the following year was further investigated and detailed on figure 3.

Children with a low child feeding index score at age six months had a 37 percent increased risk of being stunted at least once from ages seven to 18 months compared to those with an average or high index ( $p=0.03$ ). This association was even stronger after adjustment on variables potentially linked to this growth outcome. Indeed, in a multivariate analysis, the occurrence of stunting was significantly associated with a low child feeding index at age six months (relative risk: 1.5, 95% CI: 1.1-2.0), the diagnosis of paediatric HIV infection (13.9, 10.3-19.0) and mother's illiteracy (1.6, 1.2-2.1). But it was not associated with low birth weight (1.1, 0.6-2.0) or the fact of living in a typical shared housing (1.0, 0.9-1.3).

**FIGURE 3.** Kaplan-Meier cumulative probability of height-for-Age z score<-2 from age 7 months to age 18 months according to child feeding index score at age 6 months. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005 (N=262).



Kaplan Meier probability (95%CI) of Height-for-Age z score<-2

	Age 9 months	Age 12 months	Age 18 months
<b>Low child feeding index score at age 6 months</b>	0.26 (0.17,0.34)	0.30 (0.20,0.40)	0.39 (0.29,0.49)
<b>High or average child feeding index score at age 6 months</b>	0.18 (0.12,0.26)	0.20 (0.13,0.27)	0.24 (0.17,0.32)
Overall unadjusted relative risk among children with low compared to children with high or average child feeding index score	1.37 (95% CI: 1.05-1.86), p=0.03		
Overall adjusted relative risk among children with low compared to children with high or average child feeding index score *	1.49 (95% CI: 1.09-2.05), p=0.01		

\* adjusted on maternal education, type of housing, birth weight and paediatric HIV status (time dependant variable), Cox regression model

## **DISCUSSION**

To our knowledge, this study is the first to prospectively describe the nature and ages of introduction of complementary feeding, detail the adequacy of these complementary foods and its implications on nutritional status among early weaned breastfed children born to HIV infected mothers in an urban African context.

Within the Ditrane Plus study, complete breastfeeding cessation was obtained around the fourth month of age, after a short (nine days in median) transition period of mixed feeding when breastmilk and infant formula were simultaneously given to the infant (13). After this weaning process, breastfeeding was replaced by infant formula and baby food enriched with powdered animal milk, allowing thus to cover the nutritional requirements in terms of source of milk. However, the dietary diversity was not appropriate in the very first months following this weaning process. Indeed, fruits, vegetables and staple or animal products such as fish, meat, or eggs were introduced later, from the seventh month of age in median. Moreover, infant feeding practices during the critical period around the weaning process appeared to be a predictor of the future child nutritional status. Indeed, inadequate complementary feeding at age six months was strongly associated with impaired growth and increased probability of stunting during at least the next 12 months. This could indicate a critical importance of this age concerning the development of the child. After this crucial period of transition, the nutritional adequacy of complementary feeding was considerably improved to cover the nutritional needs of most of the children at ages nine and 12 months. As a result, the values of the child feeding index at these later ages were not associated any more with growth outcomes in the subsequent months. This nutritional adequacy improvement could be explained by the continuous nutritional counselling provided by the study team, but also by the fact that women in Abidjan are more accustomed to weaning from nine months of age rather than earlier (15). It is however also possible that the child feeding index was not as sensitive at detecting infants receiving inadequate complementary feeding at ages nine and 12 months as it was at age six months.

We had previously reported that the women included in the Ditrane Plus cohort were quite representative of the general population of Abidjan as they had been recruited among all attendees of community run health facilities located in poor areas, with no other selection criteria than being HIV infected, at least 18 years old, and having accepted the study protocol (12, 13). Given this resource-limited environment, breastmilk substitutes (infant formula) were provided for free from

the initiation of the weaning process until nine months of age completed. This needs to be taken into account as it contributed to the nutritional accuracy of the source of milk provided to the infants.

This prospective study provided detailed information on infant feeding practices from birth with a reasonably high level of precision. Indeed, emphasis was made on the collection of nutritional data with the use of standardized forms to perform the recall histories, the frequent visits scheduled over the follow-up period and interviews conducted by trained health care workers other than those who counseled the women on infant feeding practices. This strategy minimized the maternal recall bias that could have impaired the estimation of the complementary feeding characteristics (29, 30). The fact that the previous week of food consumption is not necessarily representative of long-term usual feeding practices might constitute another limitation. Indeed, food could have been introduced in intervals not covered by the interviews, which could have overestimated the age this food was introduced. Nevertheless, all complementary foods were introduced during the first nine months of age, a period when interviews were conducted at least once a month, which contributed to minimize this limitation. Moreover, the longitudinal and regular compilation of several 24 hour and seven day recall histories tends to reliably reflect the feeding pattern all over the study period.

Assessing the nutritional adequacy of complementary feeding is complex as qualitative (food diversity, food frequency) but also quantitative (number of meals, exact amount of each food group, nutrient intakes, total energy intake, vitamin coverage) dimensions of infant feeding practices need to be taken into account. The child feeding index we used was essentially qualitative and could have been improved by assessing quantitative dimensions of child feeding practices. Nevertheless, this evaluation would have been difficult in a context where most of the mothers were illiterate. Moreover, it would have been unpractical as the recall histories already lasted half an hour, in a study with multiple judgment criteria where mothers had also to be interviewed by a clinician for their child and for their own health at each visit.

We believe that thanks to this child feeding index, our study provides a reliable longitudinal view of the evolution of both characteristics and nutritional adequacy of infant feeding practices among early weaned breastfed children. Moreover, this study highlights the critical period when such an index could be a predictor of the future child growth outcomes.

The relationship between the different categories of the child feeding index and the nutritional status of the children was assessed using anthropometric indices. The cumulative probability of



low height-for-age was assessed as it reflects a process of failure to reach linear growth potential as a result of suboptimal health and/or nutritional conditions (28). As stunting is a severe event in low income countries, especially when it starts early in infancy (31), our intent was to detect the proportion of infants exposed at least once to this risk. This analysis was coupled with the estimations of the mean z-scores. We believe the analysis of the trajectory of height or weight for age would have been more difficult to interpret. Indeed, a relatively high standard of care was proposed within our study: closed clinical and nutritional follow-up adapted to the child age and free provision of care. Children presenting a z-score below -2SD were consequently expected to be clinically and nutritionally managed which would have positive consequences on growth velocity.

We assumed poor growth was a consequence of the nutritional inadequacy of the complementary feeds. Poor growth could also come from illness associated with not receiving the immune protection from breastmilk. However, the relationship between infant feeding practices and the occurrence of interim illness is difficult to interpret because of a reverse causation bias (32). In addition, poor growth could come from receiving contaminated foods. All the women included in the study had access to tap water. But as two thirds of them lived in typical shared housing, the tap was mainly outside home. It had been previously reported that the quality of municipal water in Abidjan was rather good, but that household water storage was a common practice that contributed to contaminate drinking water (33). Within our study, women were encouraged to avoid water storage, but a third of them reported to have ever given stored water to their child (figure 2). Such a practice might have had adverse consequences on infant health.

Several studies conducted in resource-constrained countries, where breastfeeding was long-term prolonged, had underlined that the protection against mortality provided by breastmilk tended to decline with age and was probably due to both lower breastmilk intakes and inaccurate complementary feeding (32, 34). Our study provides useful knowledge on this issue in the context of a nutritional intervention aimed at the prevention of HIV through breastmilk, underlying that adequate feeding practices around the weaning period appear to be crucial to achieve optimal child growth. In resource-limited countries, HIV infected women should therefore only turn to early cessation of breastfeeding when they are counselled to provide to their child adequate complementary feeding taking over breastmilk. In this context, we thus strongly believe that emphasis should be made on innovative ways to properly counsel women on infant feeding so that the public health messages could be adapted to their individual situations.

Ideally, the child feeding index presented here could be routinely used, especially around the weaning period, in order to contribute to the assessment of the nutritional adequacy of complementary feeding. This index could thus help detecting children at risk of malnutrition who need to be managed with an appropriate and reinforced nutritional counselling. Nevertheless, other prospective studies are needed to fully assess the accuracy of this child feeding index to early detect children at risk of malnutrition in other settings and circumstances.

**APPENDIX*****Composition of the ANRS 1201/1202 Ditrane Plus Study Group***

Principal Investigators: François Dabis, Valériane Leroy, Marguerite Timite-Konan, Christiane Wellfens-Ekra. Coordination in Abidjan: Laurence Bequet, Didier K. Ekouevi, Besigin Tonwe-Gold, Ida Viho. Methodology, biostatistics and data management: Gérard Allou, Renaud Becquet, Katia Castetbon, Laurence Dequae-Merchadou, Charlotte Sakarovitch, Dominique Touchard. Clinical team: Clarisse Amani-Bosse, Ignace Ayekoe, Gédéon Bédikou, Nacoumba Coulibaly, Christine Danel, Patricia Fassinou, Apollinaire Horo, Ruffin Likikouët, Hassan Toure. Laboratory team: André Inwoley, François Rouet, Ramata Touré. Psycho-social team: Héléne Agbo, Hortense Aka-Dago, Hermann Brou, Annabel Desgrées-du-Loû, Alphonse Sihé, Annick Tijou-Traoré, Benjamin Zanou. Scientific Committee: Stéphane Blanche, Jean-François Delfraissy, Philippe Lepage, Laurent Mandelbrot, Christine Rouzioux, Roger Salamon

***Conflict of interest***

None of the authors had any conflict of interest to declare.

***Acknowledgements***

We gratefully acknowledge the women and children who accepted to participate in the Ditrane Plus study. We particularly thank the Ditrane Plus staff in Abidjan for assistance in conducting the study, especially Suzanne Kouadio and Zénica Goulheon who were in charge of infant feeding counseling.

**REFERENCES**

1. WHO, UNICEF. Global Strategy: Breastfeeding critical for child survival. In; 2004.
2. Linkages project. Recommended feeding and dietary practices to improve infant and maternal nutrition. Washington D.C., USA: USAID & Academy for Educational Development; 1999.
3. John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff E, Nkengasong J, Read J, et al. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(2):196-202.
4. Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS). Late Postnatal Transmission of HIV-1 in Breast-Fed Children: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2004;189(12):2154-2166.
5. Rollins N, Meda N, Becquet R, Coutoudis A, Humphrey J, Jeffrey B, et al. Preventing postnatal transmission of HIV-1 through breast-feeding: modifying infant feeding practices. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(2):188-195.
6. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Van De Perre P, Greenberg AE, et al. Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regimen in West Africa. *AIDS* 2003;17(10):1493-1501.
7. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *South African Vitamin A Study Group. Lancet* 1999;354(9177):471-6.
8. Coutoudis A, Pillay K, Kuhn L, Spooner E, Tsai WY, Coovadia HM. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 2001;15(3):379-87.
9. Iliff P, Piwoz E, Tavengwa N, Zunguza C, Marinda E, Nathoo K, et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS* 2005;19(7):699-708.
10. WHO. Complementary feeding of young children in developing countries: a review of current scientific knowledge. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1998.
11. WHO. Report of the expert consultation of the optimal duration of exclusive breastfeeding. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Dept. of Nutrition for Health and Development; 2001 28-30 March 2001.

12. Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK, Viho I, Rouet F, Horo A, et al. Field efficacy of Zidovudine, Lamivudine and single-dose Nevirapine to prevent peripartum transmission of HIV. The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus study, Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2005;19(3):309-18.
13. Becquet R, Ekouevi DK, Viho I, Sakarovitch C, Toure H, Castetbon K, et al. Acceptability of exclusive breastfeeding with early cessation to prevent HIV transmission through breastmilk, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* (in press).
14. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002;16(4):631-41.
15. Becquet R, Castetbon K, Viho I, Ekouevi DK, Bequet L, Ehouo B, et al. Infant feeding practices before implementing alternatives to prolonged breastfeeding to reduce HIV transmission through breastmilk in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Trop Pediatr* 2005:fmi050 (electronic publication ahead of print).
16. Ekouevi DK, Leroy V, Viho A, Bequet L, Horo A, Rouet F, et al. Acceptability and uptake of a package to prevent mother-to-child transmission using rapid HIV testing in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2004;18(4):697-700.
17. Ekouevi DK, Becquet R, Bequet L, Viho I, Tonwe-Gold B, Dabis F, et al. Obtaining informed consent in HIV-1 infected pregnant women participating in a PMTCT study in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004;18(10):1486-8.
18. Cogill B. Anthropometric indicators measurement guide. Washington, D.C., USA: Food and Nutrition technical Assistance Project, Academy for Educational Development; 2003.
19. Gaillard P, Piwoz E, Farley TM. Collection of standardized information on infant feeding in the context of mother-to-child transmission of HIV. *Stat Med* 2001;20(23):3525-37.
20. WHO. Indicators for assessing breast-feeding practices : report of an informal meeting. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1991.
21. WHO, UNICEF. Breastfeeding counselling, a training course. Geneva, Switzerland & New York, USA: world Health Organization & United Nations Children's Fund; 1993.
22. WHO, UNICEF, UNAIDS. HIV and infant feeding: a review of HIV transmission through breastmilk. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, United Nations Children's Fund & United Nations program on HIV/AIDS; 1998.

23. Ruel MT, Menon P. Child feeding practices are associated with child nutritional status in Latin America: innovative uses of the demographic and health surveys. *J Nutr* 2002;132(6):1180-7.
24. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977;55(4):489-98.
25. WHO Working Group on Infant Growth. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. WHO Working Group on Infant Growth. *Bull World Health Organ* 1995;73(2):165-74.
26. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics* 2002;109(1):45-60.
27. WHO working group on the purpose use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull World Health Organ* 1986;64(6):929-41.
28. WHO expert committee on physical status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series; 854: World Health Organization; 1995.
29. Piwoz EG, Creed de Kanashiro H, Lopez de Romana G, Black RE, Brown KH. Potential for misclassification of infants' usual feeding practices using 24-hour dietary assessment methods. *J Nutr* 1995;125(1):57-65.
30. Bland RM, Rollins NC, Solarsh G, Van den Broeck J, Coovadia HM. Maternal recall of exclusive breast feeding duration. *Arch Dis Child* 2003;88(9):778-83.
31. Waterlow JC, Ashworth A, Griffiths M. Faltering in infant growth in less-developed countries. *Lancet* 1980;2(8205):1176-8.
32. Habicht JP, DaVanzo J, Butz WP. Does breastfeeding really save lives, or are apparent benefits due to biases? *Am J Epidemiol* 1986;123(2):279-90.
33. Dunne EF, Angoran-Benie H, Kamelan-Tano A, Sibailly TS, Monga BB, Kouadio L, et al. Is drinking water in Abidjan, Cote d'Ivoire, safe for infant formula? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(4):393-8.
34. WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet* 2000;355(9202):451-455.

#### 4.11.3. *Interprétation des résultats*

Nous avons donc étudié les caractéristiques des aliments de complément donnés aux enfants allaités de l'étude Ditrane Plus entre six mois et un an. Dans ce contexte où la durée médiane d'allaitement était de quatre mois seulement et moyennant un conseil nutritionnel actif, les apports lactés étaient satisfaisants d'un point de vue nutritionnel entre six mois et un an : le lait artificiel était donné en quantité appropriée à la majorité des enfants, et couplé avec des bouillies enrichies en lait chez plus de huit enfants sur dix. Ainsi, les enfants ont eu accès à une source d'alimentation lactée appropriée, et ce malgré la mise en œuvre effective du sevrage précoce.

Le suivi longitudinal prospectif de cette cohorte d'enfants allaités sevrés précocement nous a permis de décrire les âges d'introduction des différents aliments et d'étudier ainsi l'adéquation nutritionnelle des aliments de complément. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que la diversité alimentaire n'était pas parfaitement appropriée à six mois, les enfants étant généralement nourris à base de lait et de bouillies qui n'étaient pas encore enrichies avec des légumes, des tubercules, des fruits ou d'autres sources de protéines animales (poisson, viande, œufs). Ces autres catégories d'aliments avaient plutôt été introduites autour de l'âge de sept mois, ce qui contribua à considérablement améliorer cette diversité alimentaire à neuf mois et un an.

Il est particulièrement intéressant de noter que les enfants nourris de la façon la moins nutritionnellement adéquate à l'âge de six mois, c'est-à-dire ceux dont la valeur de l'indice d'adéquation nutritionnelle était la plus basse, étaient significativement plus à risque de présenter un problème de croissance au cours de l'année suivante, c'est-à-dire entre sept et 18 mois. Cet indice d'adéquation nutritionnelle devient alors un outil intéressant à mettre en œuvre pour dépister les enfants à risque de malnutrition et adapter au plus tôt le régime alimentaire avec les conseils adéquats.

Ces résultats soulignent toute l'importance de la qualité du régime alimentaire fourni à l'enfant dans les premiers mois suivants le sevrage, au cours de cette période de transition difficile où l'enfant n'est plus allaité mais encore trop jeune pour passer au "plat familial". Ce travail souligne également le rôle majeur du conseil nutritionnel dans le projet Ditrane Plus et la nécessité de le prendre en compte dans la mise en œuvre opérationnelle de telles interventions.

#### **4.12. Transmission postnatale du VIH en fonction des modalités d'alimentation infantile - Résultats provisoires**

Les résultats présentés dans ce chapitre sont encore provisoires, en raison du suivi pédiatrique à deux ans permettant l'évaluation finale du statut sérologique pour l'ensemble de la cohorte et qui s'est achevé en juillet 2005. Ces analyses seront finalisées en 2006.

##### *4.12.1. Problématique de l'étude*

Nous avons détaillé au cours des chapitres précédents l'acceptabilité sociale et alternatives à l'allaitement maternel prolongé proposées dans le cadre de l'étude Ditrane Plus ainsi que leur impact sur la santé des enfants en étudiant la survenue d'événements morbides, de problèmes de croissance et de décès. Face à ces effets délétères potentiels, il est attendu que ces interventions revêtent par ailleurs un effet bénéfique en permettant d'aboutir à un nombre limité de cas d'infection postnatale du VIH. Nous avons donc étudié la transmission postnatale du VIH en fonction des modalités d'alimentation.

L'évaluation de ce risque à deux ans est nécessaire pour mesurer l'efficacité sur le terrain des alternatives à l'allaitement maternel proposées dans le cadre de l'étude Ditrane Plus, mais également pour apprécier pleinement la compliance réelle aux alternatives proposées sur un critère biologique et compléter nos mesures comportementales de l'acceptabilité. Nous avons en effet, proposé des interventions nutritionnelles, puis mesuré leur acceptabilité sociale en utilisant des données comportementales : interrogatoire, constat clinique d'allaitement mixte sur l'examen des seins ou lorsque les enfants étaient incidemment lors d'une visite clinique. Mais il ne reste pas impossible que des enfants appartenant au groupe alimentation artificielle aient pu recevoir du lait maternel sans que l'on ait pu le mesurer. C'est pourquoi la validation finale du statut sérologique des enfants à partir de 18 mois était indispensable.

Une telle étude nécessite une analyse minutieuse des prélèvements biologiques disponibles pour chaque enfant afin de préciser son statut VIH et si besoin le moment de l'infection dans la plus petite fenêtre de temps possible. Ces données sont en cours de validation. Les résultats que nous allons brièvement détailler dans ce chapitre sont donc provisoires et correspondent à ceux qui avaient été présentés en 2004 dans deux conférences internationales (*Becquet 2004; Leroy 2004*).



#### 4.12.2. Méthodologie spécifique à cette étude

Cette analyse a été réalisée sur l'échantillon des enfants à risque de transmission postnatale pour qui les données avaient pu être entièrement validées, c'est-à-dire les enfants nés vivants, alimentés au moins une fois, diagnostiqués comme non infectés par le VIH à S4 et ayant été suivis pendant au moins 18 mois au 1<sup>er</sup> juillet 2004.

Nous avons calculé l'incidence de transmission postnatale du VIH, exprimée pour 100 enfant-années, chez les enfants allaités et chez ceux qui ne l'étaient pas. Cette incidence fut calculée en rapportant le nombre de cas d'infection postnatale à la période à risque jusqu'à la date de point. Cette période correspondait à la mi-période entre dernier test négatif et le premier positif chez les enfants infectés par le VIH en postnatal, et à l'âge au dernier test disponible chez les enfants non infectés.

L'analyse des déterminants de la transmission postnatale chez les enfants allaités a été réalisée en utilisant un modèle de Cox où l'arrêt de l'allaitement maternel était traité comme un risque compétitif avec l'infection par VIH.

#### 4.12.3. Résultats

Globalement, 404 couples mère-enfant ont été inclus pour cette étude dont 368 étaient à risque de transmission postnatale (tableau 6).

**Tableau 6.** Enfants à risque de transmission postnatale, étude Ditrame Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2004.

	Allaitement maternel N=192	Alimentation artificielle N=212
Perdus de vue avant S4, n	6	1
Décédés avant S4, n	1	0
Infectés par le VIH à S4, n	12	16
<b>A risque de transmission postnatale, n (%)</b>	<b>173 (90,1)</b>	<b>195 (91,9)</b>

Treize cas de transmission postnatale du VIH ont été diagnostiqués parmi ces enfants à risque : 12 parmi les enfants allaités et un parmi ceux qui ne l'étaient pas. Ainsi, l'incidence du VIH en postnatal était de 5,9 cas pour 100 enfant-années (IC à 95% : 3,0-10,3) chez les enfants allaités et de 0,4 cas pour 100 enfant-années (0,01-2,1) chez les enfants non allaités ( $p < 0,01$ ).

Dans une analyse multivariée conduite chez les enfants allaités, le risque de transmission postnatale du VIH était associé de manière statistiquement significative avec la charge virale maternelle à l'inclusion exprimée en  $\text{Log}_{10}$  (risque relatif ajusté : 4,1 ; 1,4-12,0 ;  $p=0.01$ ) et le fait que l'enfant ait un petit poids de naissance (risque relatif ajusté : 7,1 ; 1,1-47,8 ;  $p=0.04$ ).

#### 4.12.4. *Interprétation des résultats*

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution car ils sont issus d'une analyse préliminaire, sur un sous échantillon des enfants inclus dans l'étude. Par ailleurs les méthodes de calcul d'incidence que nous avons employées manquent de précision. Il sera en effet plus approprié d'utiliser par exemple l'extension de Turnbull à la méthode de Kaplan Meier pour les données censurées par intervalle (*Alioum 2003*). Cette analyse sera à terme réalisée sur l'ensemble de la cohorte avec ces méthodes statistiques plus adéquates, ce qui nous permettra d'obtenir plus de puissance.

Néanmoins, il apparaît d'ores et déjà que nous obtenons un taux de transmission postnatale particulièrement bas chez les enfants du groupe alimentation artificielle. Ce résultat est à relier à la très bonne observance à la pratique d'une alimentation artificielle que nous avons mise en évidence, peu de femmes la pratiquant conjointement un allaitement maternel (chapitre 4.6, page 89). Le seul cas diagnostiqué dans le groupe alimentation artificielle l'a été chez un enfant dont la mère pratiquait une alimentation mixte à l'insu du personnel de santé qui s'en rendit finalement compte lorsque l'enfant était âgé de trois semaines.

Le taux de transmission postnatale du VIH estimé autour de six cas pour 100 enfant-années est à comparer aux neuf cas pour 100 enfant-années mis en évidence dans l'analyse regroupant l'ensemble des données des essais africains de première génération où aucune intervention nutritionnelle visant à prévenir la transmission postnatale du VIH n'avait été mise en œuvre (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004*).

La proposition d'une alimentation artificielle et d'un sevrage précoce chez les femmes allaitantes permet d'ores et déjà d'aboutir à un nombre réduit de cas d'infection par le VIH en postnatal dont l'effet définitif reste à évaluer, ce qui nous permettrait alors de souligner l'efficacité sur le terrain de ces interventions dans la réduction de la transmission mère-enfant du VIH.

Impact sur la santé de la reproduction des alternatives  
à l'allaitement maternel prolongé

#### **4.13. Pratiques contraceptives dans le post-partum immédiat en fonction des pratiques d'alimentation infantiles**

##### *4.13.1. Problématique de l'étude*

Nous avons détaillé dans les chapitres précédents l'impact des alternatives à l'allaitement maternel prolongé sur la santé de l'enfant. Cette évaluation doit être complétée par une autre question de recherche, particulièrement importante en terme de santé publique : on peut en effet également s'interroger sur les répercussions en terme de santé reproductive que pourraient avoir de telles pratiques d'alimentation infantile.

Dans le cadre de l'étude Ditrane plus, la pratique d'une alimentation artificielle ou la réduction de la durée d'allaitement maternel ont été préconisées. Par rapport à un allaitement maternel prolongé, ces pratiques d'alimentation infantile réduisent de fait la stérilité post-partum. Elles pourraient donc conduire à un risque accru de nouvelles grossesses, en particulier non désirées, en l'absence de pratiques contraceptives efficaces. En plus d'être non désirées, ces grossesses pourraient en sus conduire à un surcroît de transmission mère-enfant du VIH venant grossir l'épidémie pédiatrique avec finalement un effet contre-productif en terme de santé publique sur les interventions de prévention de la transmission mère-enfant du VIH mises en œuvre. Pour pallier à ce risque, un service de planification familiale proactif incluant tout un choix de méthodes contraceptives adaptées aux pratiques d'alimentation infantile a été systématiquement mis à disposition des femmes incluses dans l'étude Ditrane Plus. L'efficacité ultime de ce service rendu aux femmes pourra être mesurée par l'incidence des nouvelles grossesses observées dans notre cohorte, analyse qui sera conduite en 2006. En attendant, la description des pratiques contraceptives est une première étape indispensable et particulièrement originale dans le contexte africain (*Leroy in press*). En effet, l'Afrique Sub-saharienne est la région du monde où la prévalence contraceptive est la plus basse, avec moins de 5% des couples utilisant une méthode contraceptive moderne (*Bambra 1999*).

Nous avons donc décrit, dans ce projet de recherche, les pratiques contraceptives au cours des trois premiers mois post-partum en fonction des modalités effectives d'alimentation infantile. Cette étude a fait l'objet d'un chapitre qui sera publié début 2006 dans l'ouvrage de référence édité par le Centre Population Développement (CEPED) intitulé "Sexualité et procréation confrontées au Sida dans les pays du Sud" (*Becquet in press-a*). Cet article est présenté ci-après.

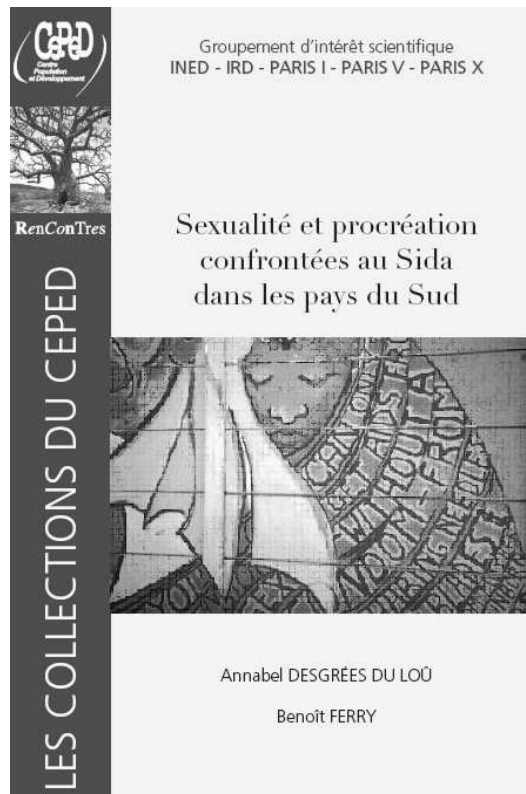
4.13.2. *Becquet et al. - Les collections du CEPED - sous presse*

**Becquet R pour le groupe d'étude Ditrime Plus ANRS 1201/1202**

*"Pratiques contraceptives dans le post-partum immédiat en relation avec les modalités d'alimentation infantile chez des mères infectées par le VIH. Expérience du projet Ditrime Plus ANRS 1201/1202, Abidjan, Côte d'Ivoire"*

**In Sexualité et procréation confrontées au Sida dans les pays du Sud.**

**Les collections du CEPED (sous presse)**



**Article CEPED**  
**(15 pages)**

#### 4.13.3. *Interprétation des résultats et perspectives de recherche*

Nous avons ainsi pu mettre en évidence une prévalence contraceptive particulièrement élevée dans le post-partum immédiat, tant chez les femmes allaitantes que chez celles qui n'allaitaient pas. La proposition de la méthode MAMA, visant à renforcer la pratique d'allaitement maternel exclusif, s'est avérée être ici une méthode comportementale particulièrement acceptée par les femmes allaitantes et devenant ainsi probablement la première pierre d'angle de l'acceptabilité ultérieure des contraceptifs en facilitant la transition post-partum. L'utilisation de méthodes modernes de contraception semblait néanmoins être dépendante de l'environnement social des mères, ce qui laisse à supposer que la stigmatisation liée à leur utilisation reste problématique à Abidjan.

Le fait que la majorité des mères incluses dans l'étude Ditrane Plus aient pu débiter une méthode contraceptive est particulièrement encourageant et démontre de la faisabilité de telles interventions dans ce contexte. Mais d'autres questions de recherche sont importantes sur la thématique de la santé de la reproduction et doivent être étudiées. La première concerne la continuité des pratiques contraceptives débutées, toujours en relation avec les pratiques d'alimentation infantile. Qu'en est-il de l'évolution de cette prévalence contraceptive au cours des deux ans de suivi dans l'étude ? Les femmes ont-elles changé de méthode contraceptive au cours de leur suivi, et pour quelles raisons ? Il est par ailleurs intéressant de s'intéresser plus spécifiquement aux mères ayant commencé par utiliser la méthode MAMA. Quel sera le devenir en matière de contraception de ces mères au-delà de la période pendant laquelle la méthode MAMA peut être utilisée ? La méthode MAMA peut-elle être vue comme un tremplin facilitant l'accès ultérieur à des méthodes contraceptives modernes ? Enfin, il conviendra d'étudier en détail l'incidence des nouvelles grossesses au sein de notre étude, en particulier en fonction des modalités d'alimentation infantile. Il s'agira par exemple de déterminer si la pratique d'une des alternatives à l'allaitement maternel prolongé est liée avec une incidence plus élevée de nouvelles grossesses, en particulier non désirées. Toutes ces questions sont en cours d'évaluation.

## **5. DISCUSSION**

Vers une politique d'accès en Afrique aux interventions  
visant à réduire la transmission postnatale du VIH



Dans cette dernière partie, nous allons présenter un bilan des alternatives à l'allaitement maternel prolongé qui ont été évaluées dans le cadre du projet de recherche Ditrame Plus à Abidjan. Pour ce faire, nous allons discuter les intérêts et les limites de cette étude, et présenter une synthèse des principaux résultats. Puis nous nous intéresserons aux implications en terme de santé publique de l'étude Ditrame Plus en mettant en exergue les difficultés liées à la mise en œuvre opérationnelle de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé en Afrique. Nous détaillerons par ailleurs des contextes africains où l'accès à ces interventions nutritionnelles pourrait être une réalité. Enfin, nous présenterons nos perspectives de recherche sur la thématique de la prévention de la transmission postnatale du VIH, avant de conclure.

## **5.1. Bilan des alternatives à l'allaitement maternel prolongé évaluées dans l'étude Ditrame Plus**

### *5.1.1. Intérêts et limites de l'étude Ditrame Plus*

L'originalité de l'étude Ditrame Plus résidait dans la proposition systématique d'un ensemble d'interventions pré et post-natales visant à réduire la transmission mère-enfant du VIH dans un contexte urbain avec accès à l'eau courante en Afrique de l'Ouest. Les femmes enceintes infectées par le VIH recevaient une prophylaxie antirétrovirale destinée à réduire le risque de transmission du VIH autour de l'accouchement, puis choisissaient une alternative à l'allaitement maternel prolongé acceptable pour elle afin de diminuer le risque de transmission du VIH en postnatal.

La première interrogation que l'on peut soulever au sujet du projet de recherche Ditrame Plus concerne le choix du schéma d'étude. De prime abord, un essai clinique randomisé allouant au hasard les pratiques d'alimentation infantile semble constituer l'approche la plus méthodologiquement adéquate. Un tel schéma d'étude est en effet idéal pour déterminer la part attribuable à l'allaitement maternel dans le risque global de transmission mère-enfant du VIH ainsi que pour apprécier les risques sanitaires pour l'enfant. C'est ce qu'avait permis l'essai réalisé au Kenya (*Nduati 2000*). L'attribution de la modalité d'alimentation infantile n'était alors pas influencée par l'état de santé de la mère ou par toute autre caractéristique qui lui est propre. Mais l'allocation au hasard des pratiques d'alimentation infantile est discutable d'un point de vue éthique, la façon d'alimenter le nouveau-né reposant idéalement sur un

choix éclairé de la mère. Par ailleurs, une telle approche ne nous a pas semblée des plus appropriées pour évaluer la question de l'acceptabilité sociale de ces interventions nutritionnelles qui demeurerait cruciale et inédite dans le contexte africain. Cette évaluation a été possible dans l'étude Ditrane Plus puisque le choix de la pratique d'alimentation infantile avait justement été laissé aux mères. L'évaluation des autres critères de jugement, tels que par exemple la morbidité et la mortalité infantile, a pu être réalisée de façon pragmatique, contrairement ce qui aurait pu être fait dans le cadre d'un essai randomisé. Notre évaluation a en effet été conduite dans un contexte où des femmes enceintes infectées par le VIH choisissent le mode d'alimentation de leur enfant à naître, en étant informées sur les risques et bénéfices liés à la pratique de chaque modalité d'alimentation infantile. Ce choix éclairé dépend de leur situation individuelle et correspond donc à ce qu'elles se sentent capable de mettre en œuvre, comme cela serait le cas dans une situation réelle en dehors du contexte de notre recherche. Le corollaire à ce choix est que les femmes qui allaitent sont donc finalement différentes de celles qui n'allaitent pas, ce qui aurait pu biaiser nos estimations. Pour pallier à cela, nous avons ajusté nos résultats sur les facteurs de confusion potentiels en prenant en compte des variables socio-démographiques.

Nous pouvons également nous interroger sur la représentativité des femmes qui avaient été incluses dans l'étude Ditrane Plus. Ces femmes ont été recrutées dans des services de consultation prénatale à base communautaire implantés dans deux communes parmi les moins économiquement favorisées d'Abidjan. Parmi cette population de femmes enceintes tout venant, celles incluses dans l'étude Ditrane Plus l'ont été sur la base de trois critères principaux : être infectée par le VIH, être âgée d'au moins 18 ans, et avoir accepté le principe de l'étude. Toutes ces femmes pouvaient ainsi avoir accès aux interventions évaluées dans le cadre de notre étude. En particulier, la décision d'être incluse dans l'étude Ditrane Plus ne devait pas être freinée par des critères économiques. Aussi était-il expliqué aux femmes que leur suivi clinique ainsi que celui de leur enfant seraient entièrement pris en charge par le projet de recherche, que leurs frais de transports seraient remboursés sur une base forfaitaire, et que le lait maternisé utilisé en substitution du lait maternel serait gratuit, ainsi que tout le matériel nécessaire à sa mise en œuvre. Etant donné le phénomène d'attrition de la cohorte observé de la proposition du test de dépistage du VIH à l'inclusion dans l'étude, il est difficile de déterminer avec précision la représentativité des femmes qui ont finalement été suivies dans le cadre du projet Ditrane Plus (*Ekouevi 2004*). Mais on sait qu'au final, environ trois quarts des femmes incluses dans l'étude étaient d'un niveau scolaire primaire ou inférieur et trois quarts vivaient dans une cour commune. Ces proportions correspondaient à celles

rapportées dans un échantillon de femmes en âge de procréer représentatif de la population générale constitué à Abidjan dans le cadre d'une enquête à indicateurs multiples (*UNICEF 2000*).

Si notre objectif était de tendre vers une certaine représentativité des femmes incluses dans notre étude, le suivi des couples mère-enfant en revanche ne correspondait pas à ce qui aurait pu être habituellement proposé dans le contexte d'Abidjan. Notre objectif était, dans ce contexte de recherche, plutôt de tendre vers un suivi optimal pour détecter au plus tôt un effet délétère des interventions et pour permettre un recueil exhaustif des événements de santé infantile. Ainsi, nous avons combiné pendant deux ans une prise en charge clinique et psychologique des couples mère-enfant avec un suivi nutritionnel des enfants et avec la proposition systématique d'un accès à un service de planification familiale. Un examen clinique des enfants était effectué à chaque visite. Si leur état le nécessitait, ils étaient placés en observation à l'hôpital de jour disponible sur chacun des sites de l'étude, ou étaient adressés au centre hospitalier universitaire de Yopougon. Il était systématiquement proposé que les enfants infectés par le VIH soient également suivis au service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Yopougon, puis à partir d'août 2003 dans le cadre du programme MTCT-Plus. La prise en charge nutritionnelle était systématique pour tous les enfants inclus dans l'étude. Des conseils en matière d'alimentation infantile étaient prodigués tout au long du suivi. Les nutritionnistes veillaient par ailleurs à la bonne préparation des biberons et des bouillies ainsi qu'à l'équilibre alimentaire des enfants. Une réhabilitation alimentaire était mise en œuvre chez tous les enfants souffrant de problème de malnutrition. Cette prise en charge globale était enfin améliorée grâce à une documentation systématique, standardisée et précise des événements morbides survenus chez l'enfant ainsi que des pratiques effectives d'alimentation infantile. Cet accent mis sur la documentation nous a également permis de répondre aux problématiques de recherche soulevées avec une certaine fiabilité d'un point de vue méthodologique. Mais en contrepartie, le contexte particulièrement protégé de notre projet de recherche rend plus difficile l'extrapolation de nos résultats à la population générale.

### 5.1.2. *Synthèse des résultats de l'étude Ditrane Plus*

En dépit des limites que nous venons de détailler, nous pouvons néanmoins synthétiser de la façon suivante les principaux résultats de l'étude Ditrane Plus. Les régimes courts de combinaisons antirétrovirales administrées aux femmes enceintes infectées par le VIH en peri-partum ont permis de réduire de plus des deux tiers la transmission mère-enfant du VIH

autour de l'accouchement, pour obtenir un risque inférieur à 5% (*Dabis 2005*). Dans le contexte d'Abidjan où l'allaitement maternel est largement pratiqué et souvent prolongé au-delà de la première année de vie (*Leroy 2003; Becquet 2005a*), il s'agissait de proposer à ces femmes des interventions également destinées à réduire la transmission postnatale du VIH, pour ne pas perdre les bénéfices des interventions menées autour de l'accouchement (*Leroy 2002*). Notre postulat de départ consistait à dire qu'il était acceptable et faisable de proposer des alternatives à l'allaitement maternel prolongé à des femmes enceintes infectées par le VIH et issues d'une population tout venant, et de les éduquer à leur pratique. Nous avons donc proposé en première intention à ces femmes enceintes de ne pas allaiter leur enfant et de pratiquer une alimentation artificielle. Il a par ailleurs été proposé à celles qui souhaitaient allaiter leur enfant de pratiquer un allaitement maternel exclusif et de mettre en œuvre un sevrage précoce dès le quatrième mois de vie.

Nous avons tout d'abord étudié la question de l'acceptabilité sociale de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que 53% des femmes incluses ont choisi de pratiquer une alimentation artificielle. Parmi ces femmes, 86% ont réussi à pratiquer ce mode d'alimentation infantile tel qu'il était prévu par le protocole de l'étude, c'est-à-dire sans exposer l'enfant au lait maternel. Parmi les femmes ayant choisi d'allaiter leur enfant, l'introduction précoce d'autres liquides que le lait maternel a conduit plus de neuf mères sur dix à ne pas pratiquer un allaitement maternel exclusif mais plutôt prédominant au cours des trois premiers mois de vie. Si la composante allaitement maternel exclusif de l'intervention ne semble pas réaliste en pratique, le sevrage précoce a en revanche été bien accepté par les mères : la durée médiane d'allaitement était de quatre mois et environ trois enfants sur quatre n'étaient plus allaités à neuf mois (*Becquet 2005c*). Les interventions nutritionnelles évaluées dans le cadre de l'étude Ditrane Plus étaient certes inhabituelles dans ce contexte, mais elles ont été finalement bien acceptées par les mères incluses dans cette étude puisque la grande majorité d'entre elles réussirent soit à ne pas allaiter leur enfant, soit à l'allaiter sur une courte période, n'excédant pas quatre mois. De même, ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé ont également été bien acceptées par le personnel de santé de l'étude qui restait convaincu du bien fondé de ces interventions, en dépit des difficultés soulevées liées à leur mise en œuvre en pratique (*Becquet 2005b*).

Nous avons ensuite étudié l'impact sur la santé de l'enfant de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé. En ce qui concerne la tolérance de ces interventions nutritionnelles, les probabilités à deux ans de présenter un problème de santé défini comme un événement morbide validé par un comité indépendant, une hospitalisation ou un décès, étaient

globalement élevées reflétant le contexte particulier de ces enfants, mais étaient comparables chez les enfants allaités et chez ceux qui ne l'étaient pas (*Becquet 2003a*). Nous nous sommes par ailleurs intéressés à l'adéquation nutritionnelle des aliments de complément donnés aux enfants allaités à partir du sixième mois de vie que nous avons mise en relation avec le statut nutritionnel des enfants. Nous avons ainsi pu mettre en évidence toute l'importance du conseil en matière d'alimentation infantile autour du sevrage précoce : une alimentation inadéquate à six mois, et en particulier pas suffisamment diversifiée, avait un retentissement délétère sur la croissance staturale des enfants dans l'année suivante (*Becquet in press-b*). Ces résultats sont à mettre en balance avec ceux de l'efficacité de ces interventions nutritionnelles dans la réduction de la transmission postnatale du VIH. Il ressort de nos analyses préliminaires sur cette question que ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé ont permis d'aboutir à un nombre réduit de cas d'infection par le VIH en postnatal, tant chez les enfants non allaités (0,4 cas pour 100 enfant-années) que chez ceux qui l'étaient (5,9 cas pour 100 enfant-années). Nous pouvons donc conclure à la fois en la tolérance et l'efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé proposées dans le cadre de l'étude Ditrème Plus.

D'autres questions de recherche importantes méritent cependant d'être étudiées avant de pouvoir proposer une photographie définitive de l'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé proposées dans l'étude Ditrème Plus. Ces résultats seront prochainement complétés par une étude plus détaillée de l'impact des pratiques d'alimentation infantile sur la trajectoire de la croissance des enfants. Les résultats de transmission postnatale vont prochainement être élargis à l'ensemble de la cohorte en utilisant des méthodes statistiques plus adaptées à ce type d'analyses. Nous avons d'ores et déjà présenté la prévalence contraceptive dans le post-partum immédiat en fonction des modalités d'alimentation infantile. En revanche, l'impact sur la santé reproductive des interventions nutritionnelles doit être étudié plus en détail : continuité des pratiques contraceptives, incidence des nouvelles grossesses. Par ailleurs, nous comptons étudier en utilisant une approche à la fois quantitative et qualitative les répercussions sociales qu'auraient pu entraîner les alternatives à l'allaitement maternel prolongé. La dernière visite prévue par le protocole a en effet été l'occasion d'interroger la mère sur son ressenti du projet de recherche, ses impressions concernant les interventions nutritionnelles, et de discuter des éventuels conflits avec son partenaire ou de changements de sa structure familiale afin de déterminer si ceux-ci pouvaient être liés à sa participation à l'étude Ditrème Plus. Cette étude est réalisée en collaboration avec une anthropologue, Annick Tijou-Traoré. Enfin, nous comptons proposer un arbre d'aide à la décision des interventions visant à réduire la transmission postnatale du VIH en Afrique sur la

base de l'ensemble des données collectées par le biais de l'étude Ditrane Plus, en réalisant la balance des risques et bénéfiques liés à ces interventions. L'ensemble des résultats issus de l'étude Ditrane Plus nous permettra alors de guider l'établissement de recommandations de santé publique sur cette thématique pour déterminer la place possible de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé dans l'ensemble des interventions possibles de réduction de la transmission postnatale du VIH.

## **5.2. Implications en terme de santé publique de l'étude Ditrane Plus**

L'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé que nous avons effectuée dans le cadre de l'étude Ditrane Plus n'est pas encore complètement finalisée, mais nous pensons cependant que nous avons d'ores et déjà répondu aux critères de jugement principaux. La question de l'acceptabilité sociale de ces interventions a ainsi été étudiée en détail dans le contexte urbain de notre étude. Une stratégie consistant à proposer aux femmes enceintes infectées par le VIH de choisir entre pratiquer une alimentation artificielle ou allaiter en sevrant précocement permet donc d'aboutir à une bonne acceptabilité de ces interventions. Par ailleurs, l'étude des événements morbides et des décès survenus chez les enfants ayant été alimentés de cette façon montre que ces interventions sont bien tolérées. A ceci s'ajoute une efficacité des interventions puisqu'elles permettent de réduire la proportion d'enfants infectés par le VIH, ce qui aura à terme un impact positif en terme de santé infanto juvénile étant données les difficultés de prise en charge des enfants infectés par le VIH à l'heure actuelle en Afrique. Nous nous retrouvons ainsi face à une stratégie de réduction de la transmission postnatale du VIH qui apparaît donc être à la fois acceptable, sûre et efficace.

Il est donc temps pour nous de réfléchir aux implications en terme de santé publique de ces résultats. Comment pourrait-on envisager la mise en œuvre d'une telle stratégie en dehors du contexte de la recherche ? L'objectif du chapitre suivant est ainsi d'utiliser l'expérience que nous avons acquise avec notre projet de recherche pour mettre en évidence les difficultés qui pourraient freiner la mise en œuvre opérationnelle de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Puis nous formulerons des propositions concrètes qui permettraient, selon nous, de permettre l'accès à ces interventions en Afrique, dans certains contextes.

### 5.2.1. *Difficultés liées à la mise en œuvre opérationnelle de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé en Afrique*

#### 5.2.1.1. *La pression sociale a un effet négatif sur l'accessibilité au dépistage prénatal du VIH et aux interventions*

La première difficulté concerne l'accès aux interventions permettant de réduire la transmission postnatale du VIH. Il est indispensable que les femmes enceintes aient été dépistées vis-à-vis de l'infection par le VIH, dès le suivi prénatal, qu'elles aient pris connaissance de leur statut, et qu'elles acceptent les interventions qu'on leur propose. La connaissance du statut en fin de grossesse permet à la femme de considérer les différentes options qui s'offrent à elle pour alimenter son futur enfant, y réfléchir, formuler son choix et commencer à s'y préparer. Par ailleurs, cela permet d'avoir pleinement accès aux interventions antirétrovirales destinées à prévenir le risque de transmission mère-enfant autour de l'accouchement et d'en optimiser leur efficacité. Les interventions qui pourraient être conduites en postnatal ont par ailleurs tout leur intérêt si le maximum a été fait pour prévenir les cas de transmission du VIH autour de l'accouchement.

Mais en réalité, l'accès à ces interventions est finalement très faible. Dans le cadre de notre projet de recherche, à peine une femme infectée par le VIH sur quatre avait ainsi eu accès aux interventions de prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Le même constat a pu être mis en évidence dans le cadre de divers programmes opérationnels d'accès à ce type d'intervention conduits en Afrique. Dans les études suivantes, les proportions de femmes infectées du VIH ayant eu accès aux interventions autour de l'accouchement visant à réduire la transmission mère-enfant parmi l'ensemble des femmes infectées par le VIH dépistées dans les cliniques anténatales de ces études ont été déterminées : 30% à Lusaka en Zambie (*Stringer 2005*), 30% et 44% dans deux programmes au Kenya, le premier en milieu urbain à Mombasa et le second en milieu rural (*Songok 2003; Temmerman 2003*), 44% en milieu rural au Zimbabwe (*Perez 2004*) et 22% à Abidjan en Côte d'Ivoire (*Msellati 2001*). Ces taux déjà bas représentent l'accessibilité aux interventions conduites autour de l'accouchement, si des interventions en postnatal avaient été proposées, leur accessibilité aurait alors été au moins aussi basse.

Face à ce constat alarmant, on ne peut qu'espérer une amélioration qui pourrait venir avec la proposition, sur ces mêmes sites opérationnels, d'un accès à des multithérapies antirétrovirales aux mères pour leur propre santé, via par exemple l'initiative MTCT-Plus.

Notre expérience en ce domaine sur les sites de l'étude Ditrane Plus où a été mis en place le programme MTCT-Plus ne sont malheureusement guère encourageants.

Les facteurs permettant d'expliquer cette faible accessibilité aux interventions mises à la disposition des femmes enceintes sont probablement essentiellement liés à la pression sociale exercée sur les femmes ayant appris leur séropositivité vis-à-vis de l'infection par le VIH. En effet, le dépistage volontaire du VIH reste une démarche exceptionnelle en Afrique, et les consultations prénatales sont un des lieux privilégiés pour accéder au dépistage du VIH. En conséquence, ce sont les femmes les plus fréquemment dépistées, qui deviennent alors le point d'entrée de la connaissance du statut VIH positif au sein du couple ce qui aggrave en conséquence leur stigmatisation (*Leroy 2004*). La crainte du rejet social et affectif reste prédominante chez les femmes, ainsi que la crainte que le partenaire ne divulgue à d'autres cette information. Cette crainte est alors mise en balance avec les bénéfices potentiels qu'elles pourraient tirer de leur participation aux programmes de prévention de la transmission mère-enfant du VIH, tant pour leur propre santé que pour celle de leur enfant à naître. Mais il en est malheureusement de certaines situations individuelles où la pression sociale est si forte que la crainte prévaut.

Enfin, il reste à espérer que les programmes d'accès aux multithérapies antirétrovirales et les actions communautaires permettront avec le temps de faire évoluer les risques de stigmatisation sociale et d'améliorer l'acceptabilité des interventions de prévention de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique.

#### 5.2.1.2. *Le débat autour de la seule promotion d'un allaitement maternel exclusif*

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à la place donnée à la seule promotion de l'allaitement maternel exclusif parmi l'ensemble des interventions visant à prévenir la transmission postnatale du VIH. Par la seule promotion de l'allaitement maternel exclusif, nous faisons référence aux situations où celle-ci est faite sans la promotion conjointe d'un sevrage précoce. Nous pensons que ce débat constitue une difficulté d'ordre idéologique dans la mise en œuvre opérationnelle des interventions de réduction de la transmission postnatale du VIH en Afrique.

Ce sujet alimente des débats passionnés, comme le sont finalement toutes les questions soulevées par le problème de la transmission du VIH par l'allaitement maternel en Afrique. Comme nous l'avons vu précédemment, la question de l'alimentation de l'enfant né de mère



infectée par le VIH en Afrique est d'emblée complexe. Mais les campagnes de promotion de l'alimentation artificielle faites en Afrique dans les années 70, qui ont eu des répercussions catastrophiques sur la santé infantile, ont également marqué les esprits et viennent compliquer ce débat. A certains de faire alors l'amalgame entre une promotion abusive et dangereuse du lait artificiel réalisée à des fins lucratives et la promotion des alternatives à l'allaitement maternel prolongé dans une démarche de santé publique. L'attentisme est alors de rigueur, et l'allaitement maternel exclusif est érigé en solution idéale pour réduire la transmission postnatale du VIH en Afrique. Les véritables alternatives à l'allaitement maternel prolongé, telles que l'alimentation artificielle ou la réduction de la durée d'allaitement maternel, sont alors finalement perçues comme des interventions plus à risque que cette dernière, tant pour la mère que pour la santé infantile.

Est-il cependant raisonnable de se cantonner à encourager les mères infectées par le VIH en Afrique à allaiter de manière exclusive ? On peut finalement se demander si cette intervention en est finalement bien une, c'est-à-dire si elle permet de réduire efficacement le risque de transmission du VIH en postnatal ? Qu'en est-il par ailleurs de la faisabilité de l'allaitement maternel exclusif ? Nous allons tenter de répondre à ces questions en nous basant sur les données scientifiques disponibles.

Si il est indéniable que l'allaitement maternel exclusif est bénéfique pour la santé infantile en particulier d'un point de vue nutritionnel, la problématique se pose différemment lorsque la mère est infectée par le VIH puisque tout exclusif que soit l'allaitement, l'enfant n'en demeure pas moins exposé au VIH. Par ailleurs, le niveau de preuve apporté par les deux études observationnelles évaluant l'allaitement maternel exclusif comme un moyen de réduction de la transmission postnatale du VIH est finalement faible, du fait de leur schéma d'étude et des méthodologies employées, comme nous avons pu le détailler dans le chapitre 2.4.2 (*Coutsoudis 2001; Iliff 2005*). Ce qui ressort de ces études, et est corroboré par une plausibilité biologique, est que la pratique d'un allaitement maternel exclusif au cours des premiers mois de vie présente moins de risque en terme de transmission postnatale du VIH que la pratique qu'une alimentation mixte. Mais en se donnant pour objectif d'obtenir un minimum d'enfants infectés par le VIH, et en étant dans un contexte où les moyens humains et matériels d'atteindre cet objectif sont disponibles (cf. le chapitre suivant), la promotion de l'allaitement maternel exclusif ne peut constituer à elle seule la solution du problème. Les enfants allaités de manière exclusive sont malgré tout plus à risque d'être infectés en postnatal que ceux qui ne sont pas du tout allaités. Si on considère l'allaitement maternel exclusif comme un moyen de minimiser le risque de transmission postnatale pendant la période

d'allaitement, celui-ci n'est valable que pendant les premiers mois de vie. Il est en effet recommandé, d'une manière générale, de ne pas poursuivre l'allaitement maternel exclusif au-delà du sixième mois de vie, puisque le seul lait maternel n'est plus suffisant pour couvrir les besoins nutritionnels de l'enfant au-delà de cet âge (*Linkages project 1999*). Quelle intervention de prévention de la transmission postnatale du VIH est alors mise en œuvre lorsque l'enfant est allaité de manière prolongée si seule la promotion de l'allaitement maternel exclusif est faite ? Aucune, et les conséquences en terme de transmission postnatale du VIH sont finalement terribles : dans l'étude Zvitambo qui ne faisait que la promotion d'un allaitement maternel exclusif sans chercher à réduire la durée de l'allaitement, 94% des enfants étaient toujours allaités à 12 mois, et par conséquent 68% des cas de transmission postnatale du VIH sont survenus après l'âge de six mois (*Iliff 2005*). Peut-on alors s'estimer satisfait de l'intervention mise en œuvre ? Si la mère n'est pas prête à pratiquer une alimentation artificielle, pourquoi ne pas alors lui proposer d'allaiter son enfant de manière exclusive et de le sevrer précocement ?

La promotion d'un sevrage précoce chez les femmes allaitantes nous semble d'autant plus importante que la pratique d'un allaitement maternel exclusif pose des problèmes de faisabilité. L'analyse des études longitudinales conduites en Afrique ayant fait la promotion d'un allaitement maternel exclusif montre que cette pratique est finalement peu adoptée par les mères. Ainsi les deux études dont nous avons parlé précédemment qui soulignaient un rôle protecteur de cette pratique dans la réduction de la transmission postnatale du VIH ont également rapporté des taux particulièrement bas d'allaitement exclusif. Dans l'étude Zvitambo, 7,6% des enfants âgés de trois mois avaient été allaités exclusivement depuis la naissance (*Iliff 2005*), et la durée médiane d'allaitement maternel exclusif était de un mois (intervalle interquartile : 0-3) dans l'étude conduite en Afrique du Sud (*Coutsoudis 1999*). Ces taux sont d'autant plus bas qu'ils ont été surestimés du fait de la méthodologie employée (chapitre 2.4.2). Dans l'étude Ditrane Plus, où le recueil des données alimentaires était plus précis et la définition de l'allaitement maternel exclusif conforme aux recommandations de l'OMS, la probabilité d'être allaité de manière exclusive depuis la naissance était de seulement 0,18 (IC à 95% : 0,13-0,22) à l'âge de un mois et de 0,10 (0,06-0,13) à l'âge de trois mois (*Becquet 2005c*). La même probabilité à trois mois avait été mise en évidence dans une autre étude conduite en Afrique du Sud et dont la méthodologie était très proche de celle utilisée dans l'étude Ditrane Plus (*Bland 2002*). Pourtant, les quatre études dont nous venons de rapporter les résultats avaient toutes fait une promotion active de l'allaitement maternel

exclusif avec l'organisation de sessions collectives et/ou individuelles de conseil et de soutien à la mise en œuvre et au maintien de cette pratique d'alimentation infantile.

Un essai clinique, conduit au Brésil et en dehors de tout contexte d'infection par le VIH, a récemment mis en lumière le problème de faisabilité lié à la pratique d'un allaitement maternel exclusif (*Coutinho 2005*). Des femmes enceintes étaient recrutées dans des hôpitaux participant à l'initiative "Amis des bébés". Cette initiative a été lancée en 1991 par l'OMS, l'Unicef et l'Association Internationale de Pédiatrie pour encourager la pratique d'un allaitement maternel, en particulier exclusif. La formation du personnel avait par ailleurs été renforcée afin de les aider à mieux conseiller les mères à la pratique d'un allaitement maternel exclusif. L'objectif de cette étude était de comparer deux méthodes de promotion de l'allaitement maternel exclusif. Les mères incluses ont été randomisées en deux groupes. Celles du premier groupe étaient encouragées tout au long de leur hospitalisation liée à l'accouchement à allaiter de manière exclusive pendant six mois et à prolonger l'allaitement jusque deux ans. Celles du second groupe étaient conseillées de la même façon, mais recevaient en plus dix visites à domicile au cours des six premiers mois post-partum (dont six visites dans les deux premiers mois) pour les aider à maintenir un allaitement maternel exclusif et adapter les messages à leur milieu de vie. Dans les deux groupes, 70% étaient allaités exclusivement à un jour de vie. Mais seulement 30% l'étaient toujours à 10 jours et 15% à un mois dans le premier groupe. Dans le groupe des mères ayant été conseillées à domicile, l'allaitement maternel exclusif était maintenu au cours du premier mois de vie (70%) puis déclinait avec l'âge de l'enfant pour atteindre 35% et 20% à respectivement quatre et six mois. Cette étude souligne ainsi toute la difficulté à maintenir un allaitement maternel exclusif. La solution proposée pour améliorer l'acceptabilité de cette pratique dans la durée n'est malheureusement pas très pragmatique, l'organisation opérationnelle de visites à domicile étant difficile à imaginer à l'échelle d'une collectivité.

Il est ainsi finalement insatisfaisant de constater que la pratique d'un allaitement maternel exclusif est la solution souvent mise en avant pour réduire la transmission postnatale du VIH, alors que son efficacité est discutable et sa faisabilité limitée. Si la promotion d'un allaitement maternel exclusif ne peut être que bénéfique chez les mères souhaitant allaiter, cette promotion devrait être couplée à celle du sevrage précoce entre quatre et six mois de vie selon le contexte. Il serait par ailleurs souhaitable que les femmes ne souhaitant pas allaiter leur enfant aient la possibilité de pratiquer une alimentation artificielle dans de bonnes conditions. Les alternatives à l'allaitement maternel prolongé évaluées dans le cadre de l'étude Ditrane Plus nous semblent ainsi être plus satisfaisantes que la simple promotion de

l'allaitement maternel exclusif, dans les contextes où de telles interventions nutritionnelles sont envisageables. Quels sont les pré-requis nécessaires à leur mise en œuvre ?

#### 5.2.1.3. *D'importants moyens humains et matériels nécessaires*

La troisième difficulté repose donc sur les moyens humains et matériels nécessaires à la mise en œuvre des alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Ces interventions ne sont pas envisageables en Afrique sans que les conditions détaillées ci-après ne soient remplies.

Le premier préalable est un accès à l'eau potable, ce qui était le cas dans l'étude Ditrane Plus. Une étude avait en effet mis en évidence que l'eau municipale disponible au robinet à Abidjan était de bonne qualité (*Dunne 2001*). Mais cette même étude avait aussi souligné que le stockage de l'eau dans des récipients non protégés dans les cours communes était une pratique très courante à Abidjan qui contribuait à contaminer l'eau. Dans l'étude Ditrane Plus, toutes les mères avaient accès à un robinet, directement dans leur domicile, dans la cour ou à proximité, et un tiers des mères ont rapporté avoir donné au moins une fois de l'eau stockée à leur enfant. Nous conseillons ainsi aux mères incluses dans l'étude Ditrane Plus de préparer les biberons avec de l'eau préalablement bouillie, et stockée dans le thermos qui leur avait été fourni pendant idéalement moins d'une demi journée. Plus de 90% des mères rapportaient que l'eau des biberons avait été préparée suivant ce protocole, mais on peut mettre en doute l'optimisme de ce chiffre sujet à un biais de prévarication. Toujours est-il que si cette stratégie a contribué à réduire le risque de contamination des biberons, le pivot en était certainement l'accès à une eau de bonne qualité avant tout.

Le lait artificiel nécessaire à la conduite des alternatives à l'allaitement maternel prolongé devrait pouvoir être fourni gratuitement ou être largement subventionné, et ce dès la naissance ou dès le moment du sevrage suivant le type d'intervention choisie, et jusqu'aux neuf mois de l'enfant. Ceci doit être couplé à une réflexion sur la gestion des approvisionnements en boîtes de lait artificiel afin d'éviter les problèmes de rupture de stock.

Le tout doit être intégré dans une structure permettant au moins le dépistage des femmes enceintes, la fourniture de traitements antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH autour de l'accouchement ou pour assurer la prise en charge des femmes, et le suivi clinique et nutritionnel des enfants. Le suivi nutritionnel serait alors nécessaire dès la naissance chez les enfants alimentés artificiellement afin de mettre en place correctement cette intervention, et devrait être poursuivi tant que l'enfant est exposé au lait artificiel. Chez les enfants allaités et dont la mère a choisi de mettre en œuvre un sevrage précoce, le suivi nutritionnel est alors

essentiel autour de la période du sevrage, puisque nous avons mis en évidence que cette période était critique et prédisait le statut nutritionnel futur de l'enfant (*Becquet in press-b*). Une telle structure devrait alors comprendre au moins des médecins et des diététiciens ayant été formés à ce type d'alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Le fait qu'une telle structure soit en mesure de permettre la fourniture d'un inhibiteur de la montée laiteuse aux femmes qui le souhaitent faciliterait la réussite des interventions nutritionnelles proposées. En revanche, le service de planification familiale est indispensable et si la structure d'accueil n'était pas en mesure d'en proposer un, les femmes devraient être adressées à un service compétent en mesure de leur fournir cette prestation.

Enfin, un accès au diagnostic précoce d'infection par le VIH chez l'enfant doit être disponible afin de permettre la prise en charge précoce des enfants infectés par le VIH.

La réunion de l'ensemble de ces conditions peut sembler de prime abord utopique. Pourtant nous allons voir dans le chapitre suivant que, même à un niveau opérationnel, de tels contextes propices à la réalisation de ces interventions deviennent une réalité en Afrique, et en particulier à Abidjan.

### 5.2.2. *Une nouvelle opportunité d'accès aux alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

Des centres opérationnels de prise en charge des patients infectés par le VIH ont récemment été créés en Afrique dans le cadre de plusieurs initiatives d'accès aux traitements antirétroviraux émanant de bailleurs de fonds internationaux institutionnels ou privés. Certaines de ces initiatives, comme par exemple le programme MTCT-Plus, sont centrées sur des femmes enceintes infectées par le VIH (*Mitka 2002*). Une telle approche permet ainsi une prise en charge intégrée et à vie des familles, la femme devenant le point d'entrée à la prise en charge familiale : partenaire, enfants, famille au sens élargi. L'intérêt de tels programmes réside également dans l'opportunité de prévenir la transmission mère-enfant chez ces femmes enceintes. De tels programmes opérationnels ne pourraient-ils pas être alors l'occasion de proposer à ces femmes des alternatives à l'allaitement prolongé telles que l'alimentation artificielle ou l'allaitement maternel exclusif avec mise en place d'un sevrage précoce ?

En effet, ces programmes sont généralement implantés dans des milieux urbains, où les patients ont accès à une eau municipale de bonne qualité comme cela est par exemple le cas à Abidjan. Le suivi clinique des couples mère-enfant étant par ailleurs prévu dans de telles structures, l'ajout d'un suivi nutritionnel complet pourrait se faire à moindres frais en recrutant

un ou plusieurs diététiciens, suivant la taille de la structure. Ces structures permettraient un suivi rapproché des enfants, proche de celui que l'on pouvait trouver dans les contextes protégés des projets de recherche, ce qui rend alors possible l'extrapolation des résultats issus de ces études.

La seule incertitude concernerait le coût du lait artificiel, celui-ci ne pouvant en aucun cas être laissé entièrement à la charge de la mère. Ce coût est à mettre en balance avec le nombre de cas d'infection pouvant être évités chez les enfants. Dans une population où la durée moyenne d'allaitement serait de 12 mois, comme c'est couramment le cas en Afrique, la mise à disposition de lait artificiel auprès de 100 mères permettrait d'éviter l'infection par le VIH en postnatal chez une dizaine d'enfants. Si ces dix enfants avaient été infectés, ils auraient nécessité une prise en charge à vie coûteuse, lourde et mobilisant de nombreuses ressources humaines et matérielles. Le devenir de ces enfants serait par ailleurs fortement compromis, du fait des difficultés de prise en charge des enfants infectés par le VIH à l'heure actuelle en Afrique. Le coût du lait artificiel pour éviter la transmission du virus en postnatal serait donc à mettre en balance avec celui de la prise en charge des enfants infectés en l'absence d'intervention de prévention. Une telle évaluation médico-économique n'a jamais été réalisée et mériterait de l'être.

Par ailleurs, d'un point de vue purement éthique, un programme peut-il décemment suivre des femmes infectées par le VIH dès leur troisième trimestre de grossesse et assurer la prise en charge de leurs enfants au cas où ils seraient infectés par le biais de la transmission mère-enfant, sans avoir mis en œuvre tous les moyens disponibles pour éviter ces cas d'infection ? Enfin, le coût prohibitif du lait artificiel pourrait être revu à la baisse avec l'appui d'une réelle volonté politique dans ce domaine, comme cela a pu par exemple être le cas pour le coût des antirétroviraux.

Dans le contexte particulier de l'infection par le VIH, le lait artificiel peut être vu comme un médicament, au même titre que les antirétroviraux donnés en prophylaxie autour de l'accouchement. Si sa distribution se faisait dans le cadre de ces programmes de prise en charge des personnes infectés par le VIH, cela serait donc suite à la formulation du choix de la mère, et organisé dans un contexte médicalisé qui lui permettrait aussi de faire face à des questions de stigmatisation. Ceci pourrait également contribuer à minimiser les risques liés à une distribution gratuite de ces boîtes de lait, en permettant un suivi de la distribution pour éviter la revente, ou la détection des cas d'alimentation mixte "en cachette". Ces inconvénients, liés à la valeur marchande du lait artificiel, seraient de toutes façons réduits si le prix du lait artificiel baissait.

Nous pensons ainsi que ces programmes opérationnels de prise en charge des personnes infectés par le VIH centrés autour de la femme enceinte pourraient être une opportunité unique de proposer des alternatives à l'allaitement maternel prolongé en dehors du contexte de la recherche. Les femmes incluses en prénatal pourraient alors se voir proposer de choisir entre diverses méthodes permettant de réduire le risque de transmission du VIH en postnatal, telles que l'alimentation artificielle ou l'allaitement maternel exclusif suivi d'un sevrage précoce. Ceci nous semble d'autant plus nécessaire que l'audience de ces programmes de prise en charge ne cesse de croître. Ainsi, par exemple, l'ensemble des sites MTCT-Plus suivent depuis 2003 plus de 25.000 personnes infectées par le VIH, parmi lesquelles on peut compter une majorité de femmes (*MTCT-Plus initiative 2005*). Ces dernières ont été majoritairement recrutées alors qu'elles étaient enceintes, et étant donné qu'il est prévu qu'elles soient suivies à vie, nombre d'entre elles vont le redevenir, soit autant d'opportunités de mettre en place des interventions acceptables, sûres et efficaces pour prévenir le risque de transmission du VIH en postnatal.

Une telle stratégie permettrait un accès à ces interventions nutritionnelles tout en minimisant les risques pour la santé maternelle ou infantile. Cet accès se ferait finalement dans un premier temps au niveau des grandes métropoles africaines où de tels programmes opérationnels sont implantés et où l'accès à l'eau potable est une réalité. Le fait que ces métropoles concentrent des populations importantes et que la prévalence du VIH y soit élevée ferait en conséquence de cette stratégie une véritable démarche de santé publique.

### **5.3. Perspectives de recherche sur la prévention de la transmission postnatale du VIH en Afrique**

Nous pouvons dégager principalement quatre grandes perspectives de recherche que nous allons détailler dans ce chapitre. Tout d'abord, il s'agit tout d'abord de poursuivre l'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Nous verrons ensuite que l'accès aux multithérapies antirétrovirales pour les mères allaitantes en Afrique ouvre de nouvelles perspectives de recherche dans le domaine de la prévention de la transmission postnatale du VIH en Afrique. Le fruit de nos réflexions doit également contribuer à bâtir des programmes opérationnels de santé publique pour réduire la transmission mère-enfant du VIH, à la fois autour de l'accouchement et en postnatal. Enfin, dans la mesure où, en dépit des

progrès réalisés en matière de prévention de la transmission mère-enfant du VIH, des cas d'infection pédiatriques par le VIH surviennent encore, nous formulerons quelques questions de recherche propres à la prise en charge des enfants infectés par le VIH, qui reste insuffisante à ce jour.

### *5.3.1. Poursuivre l'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

L'apport des données longitudinales recueillies dans le cadre de cohortes telles que le projet Ditrane Plus permet d'évaluer de façon pragmatique et méthodologiquement valide les alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Nous avons précédemment détaillé les enseignements que nous pouvions tirer de l'étude Ditrane Plus en terme d'acceptabilité sociale et efficacité de ces interventions ainsi qu'en ce qui concerne les répercussions de ces interventions sur la santé maternelle ou infantile. Cette évaluation pourrait cependant être complétée par les questions de recherche suivantes.

Nous avons vu que raccourcir la durée d'allaitement maternel permettait de réduire le risque cumulé de transmission postnatale. Mais il reste un débat au sujet du moment optimal où ce sevrage devrait être mis en œuvre : à quatre mois comme ce fut le cas dans l'étude Ditrane Plus, ou à six comme le préconise l'UNICEF ? Cette question n'est pas facile à explorer et demande d'être évaluée dans des cohortes de grande taille pour mettre en évidence une différence sans doute peu importante, l'idéal étant de sevrer au moment optimal où le risque de transmission postnatale va dépasser les risque de mortalité et morbidité induits par le sevrage précoce. Dans la mesure où un lait de substitution doit être fourni aux enfants du moment du sevrage jusqu'à aux moins l'âge de neuf mois, des arguments économiques rentrent également en jeu.

Une intervention telle que la pasteurisation du lait maternel pourrait compléter les alternatives à l'allaitement maternel prolongé que nous avons étudié dans l'étude Ditrane Plus. Il pourrait alors être proposé aux femmes souhaitant allaiter leur enfant de le sevrer précocement en utilisant du lait artificiel, ou en pasteurisant le lait maternel. Nous en savons finalement peu quant à l'acceptabilité, la faisabilité, l'innocuité et l'efficacité de cette dernière intervention. Cette évaluation mériterait cependant d'être réalisée dans le cadre de projets de recherche.

Enfin, la création d'un modèle décisionnel sur la base des évaluations des alternatives à l'allaitement maternel prolongé permettrait de guider les recommandations en terme de santé



publique en ce qui concerne les interventions nutritionnelles visant à réduire la transmission postnatale du VIH en Afrique.

### 5.3.2. *Proposer de nouvelles stratégies de réduction de la transmission postnatale du VIH*

Nous avons jusqu'alors essentiellement abordé les alternatives à l'allaitement maternel prolongé dans notre lutte contre la transmission postnatale du VIH en Afrique. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.6.5 (page 48) une autre intervention de prévention mérite cependant d'être évaluée pour réduire la transmission postnatale du VIH : un traitement anti-rétroviral hautement actif chez les femmes allaitantes avec indication thérapeutique pour leur propre prise en charge (*Gaillard 2004*).

Il s'agit de permettre une meilleure connaissance du VIH en relation avec le lait maternel, dans le contexte où des mères infectées par le VIH sont traitées par antirétroviraux pour leur propre santé alors qu'elles allaitent. Ces traitements vont-ils permettre de diminuer la charge virale dans le lait maternel, voire de la rendre indécélable ? Quels anti-rétroviraux diffuseront dans le lait maternel, puis dans le plasma des enfants allaités ? Le risque de transmission post natale du VIH pourrait-il être ainsi contrôlé, même en l'absence de pratique d'alternatives à l'allaitement maternel prolongé ? Quelles en seront les conséquences en termes de sélection possible de virus mutants résistants, de transmission postnatale du VIH et de santé infantile ?

Afin de répondre à ces questions de recherche, nous avons mis en place l'étude ARVAM-CI (Anti-Rétroviraux et Allaitement Maternel en Côte d'Ivoire) sur les sites d'un programme de soins et d'accès aux antirétroviraux centré autour de femmes enceintes infectées par le VIH, le programme MTCT-Plus à Abidjan en Côte d'Ivoire. L'étude ARVAM-CI est financée par Sidaction, coordonnée par l'unité INSERM 593 (Renaud Becquet et Docteur Valériane Leroy) en collaboration avec le laboratoire du CeDReS à Abidjan (Professeur Hervé Menan et les Docteurs François Rouet et Arlette Emiem), le laboratoire de virologie de l'hôpital Necker (Docteur Marie-Laure Chaix et Professeur Christine Rouzioux) et le laboratoire de pharmacologie de l'hôpital Bichat (Docteur Gilles Peytavin). L'étude a été mise en place en novembre 2005 pour une durée de un an à Abidjan en Côte d'Ivoire, et est placée à Abidjan sous la responsabilité des Docteurs Ida Viho et Gédéon Bédikou.

L'objectif de l'étude ARVAM-CI est d'étudier l'effet de l'utilisation de multithérapies antirétrovirales pour leur propre santé chez des mères infectées par le VIH et pratiquant un

allaitement maternel sur : la diffusion et la cinétique des anti-rétroviraux dans le plasma et le lait maternel et dans le plasma des enfants allaités ; la charge virale libre et cellulaire dans le plasma et le lait maternel ; l'acquisition de virus résistants dans le lait maternel comparée aux virus sélectionnés dans le compartiment sanguin ; et la transmission de ces virus résistants à l'enfant allaité.

Le projet ARVAM-CI permettra de répondre à un problème de santé publique en Afrique : en outre de diminuer la charge virale plasmatique, le traitement de femmes infectées par le VIH par multi-thérapies anti-rétrovirales permet-il de réduire la charge virale dans le lait maternel, et peut-il être ainsi considéré comme une partie de la solution au problème de la transmission postnatale du VIH dans des populations de femmes allaitantes en Afrique ? Ce projet apportera par ailleurs des connaissances dans la compréhension de la diffusion des molécules anti-rétrovirales entre les différents compartiments maternels (plasma et lait maternel), et de la mère allaitante à son enfant. Une contribution aux connaissances en matière de résistances aux antirétroviraux sera également apportée avec l'étude du risque d'acquisition de virus résistants dans le lait maternel comparée aux virus sélectionnés dans le compartiment sanguin. A terme et en fonction des résultats obtenus, ce projet permettra de moduler la prise en charge thérapeutique par les antirétroviraux des femmes infectées par le VIH qui allaitent en Afrique et de formuler de nouvelles stratégies de prévention de la transmission postnatale du VIH, adaptées au contexte actuel de prise en charge thérapeutique du VIH en Afrique.

### 5.3.3. *Bâtir des programmes opérationnels de santé publique pour réduire globalement la transmission mère-enfant du VIH*

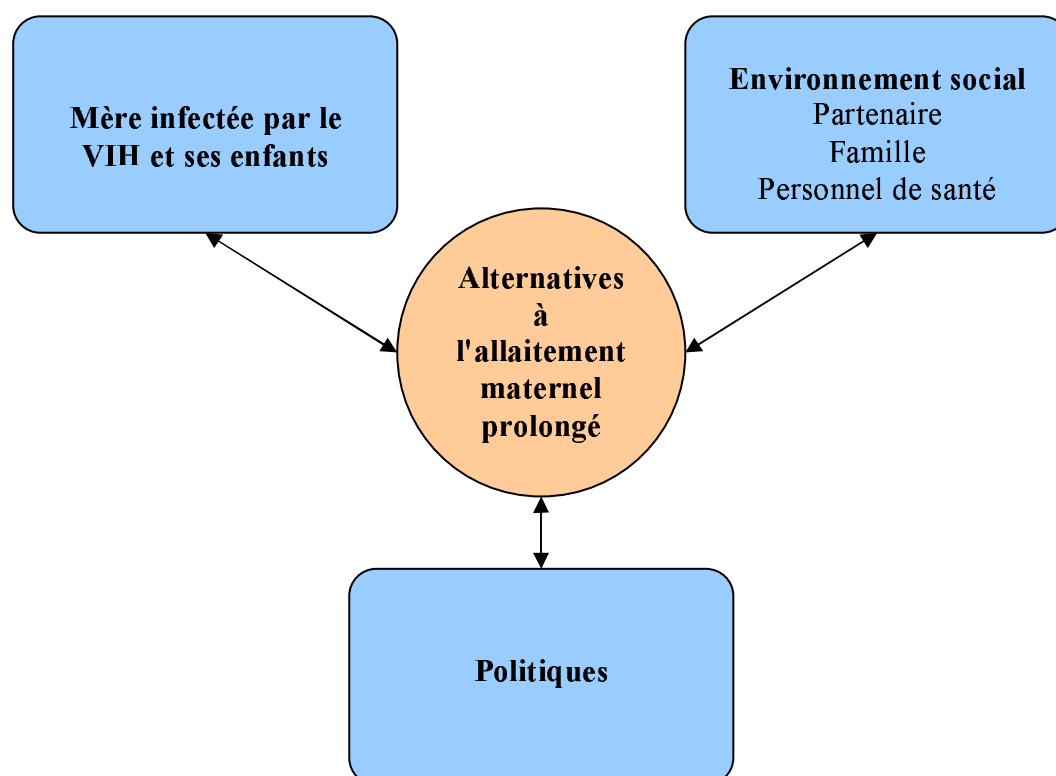
Il est indéniable que l'accès aux antirétroviraux constitue une ouverture possible à la réduction de la transmission postnatale qui mérite d'être évaluée. Sur le plan opérationnel et politique, il s'agit également d'envisager d'y associer un accès aux alternatives à l'allaitement maternel prolongé car l'effort consenti pour suivre des patients traités par antirétroviraux est sans doute également la base pour proposer un conseil nutritionnel adapté permettant de réduire définitivement la transmission postnatale du VIH.

L'évaluation de l'ensemble des interventions envisageables pour réduire la transmission postnatale du VIH permettra de mettre en œuvre des stratégies modulées en fonction du contexte. Quelles interventions est-on en mesure de proposer à quelles femmes ? Des variables importantes dans la mise en œuvre et l'efficacité des interventions de santé publique

devront être prises en compte telles que par exemple le milieu de vie (urbain ou rural), l'accès ou non à une eau de bonne qualité, l'accessibilité des services mis à la disposition des femmes en prénatal et en postnatal, l'état d'avancement clinique de l'infection par le VIH chez les mères, mais encore l'existence ou l'absence d'une volonté politique dans la réduction globale du risque de transmission mère-enfant du VIH, ainsi que les moyens réels mis en œuvre pour mener à bien cette politique.

Les programmes de prévention de la transmission mère-enfant du VIH mettent ainsi en jeu à la fois des femmes affectées par la maladie et leurs enfants, mais également l'environnement social dans lequel elles évoluent. Le partenaire et la famille au sens large de la femme infectée par le VIH, ainsi que les personnels de santé vont également intervenir dans la mise en œuvre des alternatives à l'allaitement maternel prolongé. A ceci s'ajoute une dimension plus politique de la question puisque les pré-requis nécessaires à la mise en œuvre opérationnelle des alternatives à l'allaitement maternel prolongé dépendent d'une réelle volonté politique. Nous pouvons schématiser ces interactions de la façon suivante (figure 6).

**Figure 6.** Acteurs mis en jeu dans la mise en œuvre opérationnelle des alternatives à l'allaitement maternel prolongé en Afrique.



#### 5.3.4. *Prendre en charge les enfants infectés par le VIH*

La prise en charge des enfants infectés par le VIH est essentielle et devrait idéalement être indissociable de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (*Lepage 1998*). Il a été estimé en Afrique Sub-Saharienne que plus de la moitié des enfants infectés par le VIH suite à une transmission mère-enfant du virus meurent avant d'avoir atteint l'âge de deux ans (*Spira 1999; Newell 2004*). Or cette estimation est sans doute optimiste puisqu'elle a été faite sur la base d'enfants inclus dans des projets de recherche et donc ayant eu accès à un dépistage précoce de leur infection et à une prise en charge clinique de leur maladie, sans toutefois avoir été traités par anti-rétroviraux puisque ceux-ci n'étaient pas encore disponibles au moment où ces études étaient conduites. Cette mortalité est de plus associée à des pathologies infectieuses qui pourraient être évitables.

La prise en charge clinique des enfants infectés par le VIH en Afrique reste donc à ce jour majoritairement inadaptée et souvent trop tardive (*Obimbo 2004*). Une étude conduite en Zambie chez des enfants âgés de plus de un an a récemment mis en évidence l'efficacité du Cotrimoxazole dans la réduction de la morbidité sévère nécessitant une hospitalisation et d'une amélioration de la survie (*Chintu 2004*). Mais la prise en charge doit être plus précoce encore et débiter dès la première année de vie. Les enfants infectés par le VIH ont besoin d'être traités précocement par des régimes de multithérapies antirétrovirales adaptés à leurs conditions cliniques et leur environnement social. Très peu de données sont actuellement disponibles concernant l'acceptabilité, la tolérance et l'efficacité de régimes thérapeutiques adaptés à ce contexte africain, en particulier en ce qui concerne la mise sous traitement antirétroviral précoce, en raison des difficultés de dépistage précoce de l'infection par le VIH chez l'enfant et des difficultés d'accès aux antirétroviraux. Cependant quand cet accès aux antirétroviraux existe, la faisabilité de tels régimes thérapeutiques dans ce contexte et un effet bénéfique majeur sur la survie des enfants infectés par le VIH ont été démontrés (*Fassinou 2004*).

Dans une démarche de santé publique, il est donc essentiel d'explorer la tolérance et l'efficacité sur le terrain de la prise en charge pédiatrique par les prophylaxies des infections opportunistes et les facteurs pronostiques de la réponse au traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH. Ceci doit être fait dans le cadre de larges cohortes suivies à long terme.

## **6. CONCLUSION**

Nous avons ouvert ce travail sur le contraste saisissant du problème de la transmission mère-enfant du VIH, avec d'un côté une situation sous contrôle dans les pays les plus économiquement favorisés, et de l'autre un véritable drame en Afrique sub-saharienne.

Au-delà des facteurs économiques contribuant à l'aggravation du désastre qui se joue en Afrique, ce contraste est aussi l'expression de visages différents de l'épidémie de VIH/SIDA. De part leur vulnérabilité sociale, les femmes sont en effet une cible privilégiée de l'infection par le VIH en Afrique. Les conséquences de l'infection par le VIH des femmes sont désastreuses sur leur propre santé, mais également sur celle de leurs enfants, du fait principalement de la transmission mère-enfant du VIH. Des progrès considérables ont été réalisés ces dix dernières années pour proposer des régimes simplifiés de combinaisons d'antirétroviraux permettant de prévenir efficacement la transmission du VIH autour de l'accouchement. En revanche, peu de solutions satisfaisantes ont été apportées à la réduction du risque de transmission lié à la pratique de l'allaitement maternel. Et c'est pourtant là que se joue aujourd'hui l'essentiel du problème de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique, région du monde où l'allaitement maternel est largement pratiqué et souvent prolongé un an après la naissance. Lorsque rien n'est entrepris pour la prévenir, cette transmission postnatale réduit alors considérablement les bénéfices gagnés en terme de réduction du risque autour de l'accouchement. C'est pourquoi la réduction du risque postnatal est devenu et demeure plus que jamais le nouvel enjeu de recherche de santé publique pour améliorer le bénéfice à long terme des interventions menées autour de l'accouchement.

Les recherches que nous avons conduites à Abidjan en Côte d'Ivoire avaient pour but de contribuer à la réduction globale du risque de transmission mère-enfant du VIH, en couplant la mise à disposition de régimes courts d'antirétroviraux à la proposition systématique d'alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Nous pouvons d'ores et déjà dire que cette stratégie de réduction du risque de transmission mère-enfant du VIH a porté ses fruits. Mais plus encore, notre étude montre que, lorsqu'elles sont soutenues, les femmes sont prêtes à bouleverser la norme et à mettre en œuvre correctement ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé. La stratégie de proposer aux femmes infectées par le VIH soit de ne pas allaiter, soit de le faire mais sur une période réduite s'est donc avérée être à la fois acceptable, sûre et efficace dans le contexte de notre étude.

Il est donc scientifiquement possible de réduire globalement le risque de transmission mère-enfant du VIH en Afrique et plus spécifiquement le risque postnatal, en tous cas dans un premier temps dans les milieux où l'accès à une eau courante de bonne qualité est une réalité. Ceci doit maintenant être relayé par un choix politique, afin de permettre la mise en œuvre opérationnelle de telles interventions et faire en sorte qu'elles puissent être réalisées dans de bonnes conditions. D'autres interventions méritent encore d'être explorées en parallèle.

Maintenant est donc venu le temps de l'action. Il s'agit de bâtir de véritables programmes de santé publique destinés à apporter des solutions aux problèmes qui découlent de la vulnérabilité des femmes vis-à-vis de l'infection par le VIH. Ces solutions passent par la mise à disposition des femmes du dépistage du VIH le plus tôt possible en prénatal, d'une prise en charge pour leur propre santé et leurs proches, et d'interventions de prévention de la transmission mère-enfant du VIH. De telles activités ne peuvent plus faire abstraction de la transmission du VIH par l'allaitement maternel. L'objectif est aujourd'hui de proposer des stratégies de prévention de la transmission mère-enfant modulées et cohérentes en fonction du contexte. Dans ce cadre, l'éducation des femmes, l'approche des hommes, et la réorganisation du système de santé doivent également être reconsidérées en parallèle. Enfin, ces interventions exigent une mobilisation internationale.

## **7. REFERENCES**



Ainsworth M and Teokul W (2000). Breaking the silence: setting realistic priorities for AIDS control in less-developed countries. *Lancet* 356(9223): 55-60.

Alioum A, Dabis F, Dequae-Merchadou L, et al. (2001). Estimating the efficacy of interventions to prevent mother-to-child transmission of HIV in breast-feeding populations: development of a consensus methodology. *Stat Med* 20(23): 3539-56.

Alioum A, Cortina-Borja M, Dabis F, et al. (2003). Estimating the efficacy of interventions to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in breastfeeding populations: comparing statistical methods. *Am J Epidemiol* 158(6): 596-605.

Allen S, Meinzen-Derr J, Kautzman M, et al. (2003). Sexual behavior of HIV discordant couples after HIV counseling and testing. *AIDS* 17(5): 733-740.

Angelsen NK, Vik T, Jacobsen G and Bakketeig LS (2001). Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. *Arch Dis Child* 85(3): 183-8.

Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. (1999). Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet* 353(9163): 1463-8.

Asamoah-Odei E, Garcia Calleja JM and Boerma JT (2004). HIV prevalence and trends in sub-Saharan Africa: no decline and large subregional differences. *Lancet* 364(9428): 35-40.

Bambra CS (1999). Current status of reproductive behaviour in Africa. *Hum Reprod Update* 5(1): 1-20.

Becquart P, Chomont N, Roques P, et al. (2002). Compartmentalization of HIV-1 between breast milk and blood of HIV-infected mothers. *Virology* 300(1): 109-17.

Becquet R, Bequet L, Ekouevi D, et al. (2003a). Mortality in breastfed and formula-fed children born to HIV-infected women in a PMTCT project in Abidjan (Côte d'Ivoire),

Ditrame Plus ANRS 1202. Oral communication N°63. The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France. *Antiviral Therapy* 8(suppl. 1): S200.

Becquet R, Bequet L, Sakarovitch C, et al. (2003b). Mortality in breastfed and formula-fed children born to HIV-infected women. Oral communication N°598285. The 13<sup>th</sup> International Conference on AIDS & STIs in Africa. Nairobi, Kenya.

Becquet R, Rouet F, Bequet L, et al. (2004). Transmission post-natale du VIH en fonction des modalités d'alimentation infantile dans un projet de prévention de la transmission mère-enfant du VIH à Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2004. Communication orale N°B3-1. Congrès international de l'Association Des Epidémiologistes de Langue Française, Bordeaux, France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 52: 1S23.

Becquet R, Castetbon K, Viho I, et al. (2005a). Infant feeding practices before implementing alternatives to prolonged breastfeeding to reduce HIV transmission through breastmilk in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Trop Pediatr* 51(6): 351-5.

Becquet R, Ekouevi DK, Sakarovitch C, et al. (2005b). Knowledge, attitudes, and beliefs of health care workers regarding alternatives to prolonged breast-feeding (ANRS 1201/1202, Ditrame Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire). *J Acquir Immune Defic Syndr* 40(1): 102-105.

Becquet R, Ekouevi DK, Viho I, et al. (2005c). Acceptability of exclusive breastfeeding with early cessation to prevent HIV transmission through breastmilk, ANRS 1201/1202 Ditrame Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40(5): 600-8.

Becquet R and Leroy V (2005d). HIV and infant feeding: a complex issue in resource-limited settings. *AIDS* 19(15): 1717-8.

Becquet R (in press-a). Pratiques contraceptives dans le post-partum immédiat en relation avec les modalités d'alimentation infantile chez des mères infectées par le VIH. Expérience du projet Ditrame Plus ANRS 1201/1202, Abidjan, Côte d'Ivoire. In: Sexualité et procréation confrontées au Sida dans les pays du Sud. Paris, France, Les collections du CEPED.

Becquet R, Leroy V, Ekouevi DK, et al. (in press-b). Complementary feeding adequacy in relation to nutritional status among early weaned breastfed children born to HIV-infected mothers, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Pediatrics*.

Bedikou G, Viho I, Tonwe-Gold B, et al. (2005). 6-month immunological response with HAART containing Nevirapine in HIV infected women post exposure to single dose of Nevirapine for PMTCT. The MTCT-Plus Initiative in Abidjan, Côte d'Ivoire (2003-2005). Oral communication N°MoOa0203. *The 3<sup>rd</sup> IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment*, Rio de Janeiro, Brazil.

Bland RM, Rollins NC, Coutsooudis A and Coovadia HM (2002). Breastfeeding practices in an area of high HIV prevalence in rural South Africa. *Acta Paediat* 91(6): 704-711.

Bland RM, Rollins NC, Solarsh G, Van den Broeck J and Coovadia HM (2003). Maternal recall of exclusive breast feeding duration. *Arch Dis Child* 88(9): 778-83.

Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) (2004). Late Postnatal Transmission of HIV-1 in Breast-Fed Children: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Infect Dis* 189(12): 2154-2166.

Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) (2005). Mortality Among HIV-1-Infected Women According to Children's Feeding Modality: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(4): 430-438.

Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K and Black RE (2005). WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 365(9465): 1147-52.

Burger H, Kovacs A, Weiser B, et al. (1997). Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 14(4): 321-6.

Buve A, Carael M, Hayes RJ, et al. (2001). Multicentre study on factors determining differences in rate of spread of HIV in sub-Saharan Africa: methods and prevalence of HIV infection. *AIDS* 15 Suppl 4: S5-14.

Carael M, Van de Perre PH, Lepage PH, et al. (1988). Human immunodeficiency virus transmission among heterosexual couples in Central Africa. *Aids* 2(3): 201-5.

Chaix ML, Montcho C, Ekouevi DK, et al. (2004). Genotypic resistance analysis in women who received Intrapartum Nevirapine associated to a Short Course of Zidovudine to Prevent Perinatal HIV-1 Transmission: The Ditrane Plus ANRS 1201/02 Study, Abidjan, Côte d'Ivoire. Poster N°657. *The 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco, USA.

Chaix ML, Dabis F, Ekouevi DK, et al. (2005). Three days of ZDV+3TC postpartum after a short antenatal course of ZDV+3TC and single-dose Nevirapine (sdNVP) provides low rate of NVP resistance mutations and high efficacy in preventing peripartum HIV-1 transmission: ANRS Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. Oral N°74LB. *The 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston, USA.

Chantry CJ, Morrison P, Panchula J, et al. (2000). Effects of lipolysis or heat treatment on HIV-1 provirus in breast milk. *J Acquir Immune Defic Syndr* 24(4): 325-9.

Chintu PC, Bhat G, Walker A, et al. (2004). Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9448): 1865-71.

Cogill B (2003). Anthropometric indicators measurement guide. Washington D.C., USA, Food and Nutrition technical Assistance Project, Academy for Educational Development.

Cohen MS (2004). HIV and sexually transmitted diseases: lethal synergy. *Top HIV Med* 12(4): 104-7.

Coutinho SB, de Lira PI, de Carvalho Lima M and Ashworth A (2005). Comparison of the effect of two systems for the promotion of exclusive breastfeeding. *Lancet* 366(9491): 1094-100.

Coutsoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L and Coovadia HM (1999). Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. South African Vitamin A Study Group. *Lancet* 354(9177): 471-6.

Coutsoudis A, Pillay K, Kuhn L, et al. (2001). Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 15(3): 379-87.

Coutsoudis A, Goga A, Rollins N and Coovadia H (2002). Free formula milk for infants of HIV-infected women: blessing or curse? *Health Policy Plan* 17(2): 154-160.

Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. (1999). 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. DIminution de la Transmission Mere-Enfant. *Lancet* 353(9155): 786-92.

Dabis F, Elenga N, Méda N, et al. (2001). 18-month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 15: 771-779.

Dabis F and Ekpini ER (2002). HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet* 359(9323): 2097-104.

Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK, et al. (2005). Field efficacy of Zidovudine, Lamivudine and single-dose Nevirapine to prevent peripartum transmission of HIV. The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus study, Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 19(3): 309-18.

De Cock KM, Zadi F, Adjorolo G, et al. (1994). Retrospective study of maternal HIV-1 and HIV-2 infections and child survival in Abidjan, Cote d'Ivoire. *BMJ* 308(6926): 441-43.

De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. (2000). Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Jama* 283(9): 1175-82.

Desgrées du Loû A, Msellati P, Yao A, et al. (1999). Impaired fertility in HIV-1 infected pregnant women: a clinic-based survey in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1997. *AIDS* 13(4): 517-521.

Desgrées du Loû A (2004). Sida et fécondité. In: Santé de la reproduction au temps du Sida en Afrique. Paris, Les collections du CEPED: 154.

Dunne EF, Angoran-Benie H, Kamelan-Tano A, et al. (2001). Is drinking water in Abidjan, Cote d'Ivoire, safe for infant formula? *J Acquir Immune Defic Syndr* 28(4): 393-8.

Ekouevi DK, Becquet R, Bequet L, et al. (2004a). Obtaining informed consent in HIV-1 infected pregnant women participating in a PMTCT study in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 18(10): 1486-8.

Ekouevi DK, Leroy V, Viho A, et al. (2004b). Acceptability and uptake of a package to prevent mother-to-child transmission using rapid HIV testing in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 18(4): 697-700.

Ekouevi DK, Rouet F, Becquet R, et al. (2004c). Immune status and uptake of antiretroviral interventions to prevent mother-to-child transmission of HIV in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36(2): 755-7.

Ekpini ER, Wiktor SZ, Satten GA, et al. (1997). Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 349(9058): 1054-1059.

Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. (2001). Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 15(15): 1951-7.

Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, et al. (2004a). Characterization of nevirapine resistance mutations in women with subtype A vs. D HIV-1 6-8 weeks after single-dose nevirapine (HIVNET 012). *J Acquir Immune Defic Syndr* 35(2): 126-30.

Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, et al. (2004b). Comparison of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan women 7 days vs. 6-8 weeks after single-dose nvp prophylaxis: HIVNET 012. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20(6): 595-9.

EuroHIV (2005). HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2004 - No. 71. Saint-Maurice, France, Institut national de la Veille Sanitaire.

European collaborative study (1999a). Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 353(9158): 1035-1039.

European collaborative study (1999b). Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. *AIDS* 13(11): 1377-85.

European collaborative study (2001). HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. European collaborative study. *AIDS* 15(6): 761-70.

European collaborative study (2005a). Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40(3): 458-65.

European collaborative study (2005b). Does exposure to antiretroviral therapy affect growth in the first 18 months of life in uninfected children born to HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 40(3): 364-370.

European HIV in obstetrics group (2004). Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 18(6): 933-938.

European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition (1991). Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. *Bmj* 302(6789): 1367-71.

Fassinou P, Elenga N, Rouet F, et al. (2004). Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 18(14): 1905-13.

Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, et al. (1998). Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1-infected women in Tanzania. *Lancet* 351(9114): 1477-1482.

Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, et al. (2002a). Transmission of HIV-1 through breastfeeding among women in Dar es Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 31(3): 331-8.

Fawzi W, Msamanga GI, Hunter D, et al. (2002b). Randomized trial of vitamin supplements in relation to transmission of HIV-1 through breastfeeding and early child mortality. *AIDS* 16(14): 1935-1944.

Gaillard P, Piwoz E and Farley TM (2001). Collection of standardized information on infant feeding in the context of mother-to-child transmission of HIV. *Stat Med* 20(23): 3525-37.

Gaillard P, Fowler M, Dabis F, et al. (2004). Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breast-feeding: from animal studies to randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35(2): 178-187.

Glynn JR, Carael M, Auvert B, et al. (2001). Why do young women have a much higher prevalence of HIV than young men? A study in Kisumu, Kenya and Ndola, Zambia. *AIDS* 15 Suppl 4: S51-60.

Gray RH, Li X, Kigozi G, et al. (2005). Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *The Lancet* 366(9492): 1182-1188.

Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, et al. (1997). Vitamin A deficiency and maternal-infant transmissions of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS* 11(3): 325-32.



Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. (1999). Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 354(9181): 795-802.

Hamers FF and Downs AM (2004). The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies? *Lancet* 364(9428): 83-94.

Harmsen MC, Swart PJ, de Bethune MP, et al. (1995). Antiviral effects of plasma and milk proteins: lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro. *J Infect Dis* 172(2): 380-8.

Iliff P, Piwoz E, Tavengwa N, et al. (2005). Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS* 19(7): 699-708.

Institut National de la Statistique (Côte d'Ivoire) and ORC Macro (2001). Enquête démographique et de santé, Côte d'Ivoire 1998-1999., Calverton, Maryland USA: INS et ORC Macro: 298.

Israel-Ballard K, Chantry C, Dewey K, et al. (2005). Viral, Nutritional, and Bacterial Safety of Flash-Heated and Pretoria-Pasteurized Breast Milk to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV in Resource-Poor Countries: A Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40(2): 175-181.

Jackson JB, Musoke P, Fleming T, et al. (2003). Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 362(9387): 859-868.

Jeffery BS and Mercer KG (2000). Pretoria pasteurisation: a potential method for the reduction of postnatal mother to child transmission of the human immunodeficiency virus. *J Trop Pediatr* 46(4): 219-23.

Jeffery BS, Webber L, Mokhondo KR and Erasmus D (2001). Determination of the effectiveness of inactivation of human immunodeficiency virus by Pretoria pasteurization. *J Trop Pediatr* 47(6): 345-9.

Jeffery BS, Soma-Pillay P, Makin J and Moolman G (2003). The effect of Pretoria Pasteurization on bacterial contamination of hand-expressed human breastmilk. *J Trop Pediatr* 49(4): 240-4.

John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, et al. (2001). Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 183(2): 206-212.

John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, et al. (2004). Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35(2): 196-202.

Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. (2004). Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 351(3): 229-40.

Kalter H, Gray R, Black R and Gultiano S (1990). Validation of postmortem interviews to ascertain selected causes of death in children. *Int. J. Epidemiol.* 19(2): 380-386.

Kramer MS, Guo T, Platt RW, et al. (2003). Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr* 78(2): 291-295.

Kuhn L, Kasonde P, Sinkala M, et al. (2005a). Does severity of HIV disease in HIV-infected mothers affect mortality and morbidity among their uninfected infants? *Clin Infect Dis* 41(11): 1654-61.

Kuhn L, Kasonde P, Sinkala M, et al. (2005b). Prolonged breast-feeding and mortality up to two years post-partum among HIV-positive women in Zambia. *AIDS* 19(15): 1677-1681.

Kuhn L, Trabattoni D, Kankasa C, et al. (2005c). Alpha-Defensins in the Prevention of HIV Transmission Among Breastfed Infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(2): 138-142.

Lauer JA, Betran AP, Victora CG, de Onis M and Barros AJ (2004). Breastfeeding patterns and exposure to suboptimal breastfeeding among children in developing countries: review and analysis of nationally representative surveys. *BMC Med* 2: 26.

Lepage P, Msellati P, Hitimana DG, et al. (1996). Growth of human immunodeficiency type 1-infected and uninfected children: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda, 1988 to 1993. *Pediatr Infect Dis J* 15(6): 479-85.

Lepage P, Spira R, Kalibala S, et al. (1998). Care of human immunodeficiency virus-infected children in developing countries. International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *Pediatr Infect Dis J* 17(7): 581-6.

Leroy V, Newell ML, Dabis F, et al. (1998). International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *Lancet* 352(9128): 597-600.

Leroy V, Montcho C, Manigart O, et al. (2001). Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa: DITRAME ANRS 049a trial. *AIDS* 15(4): 517-22.

Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. (2002). Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 16(4): 631-41.

Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. (2003). Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regimen in West Africa. *AIDS* 17(10): 1493-1501.

Leroy V (2004a). L'inégalité des sexes face à l'infection par le VIH-sida en Afrique : Un cercle vicieux anthropologique, sociologique, épidémiologique et clinique, facteur d'entretien de l'épidémie. *Sciences Sociales et Santé* 22(3): 71-85.

Leroy V, Becquet R, Rouet F, et al. (2004b). Postnatal transmission risk according to feeding modalities in children born to HIV-infected mothers in a PMTCT project in Abidjan, Côte d'Ivoire. Ditrane Plus ANRS 1201/1202. Oral Poster N°MoPpB2007. *The XV International AIDS conference*, Bangkok, Thailand.

Leroy V, Sakarovitch C, Cortina-Borja M, et al. (2005). Is there a difference in the efficacy of peripartum antiretroviral regimens in reducing mother-to-child transmission of HIV in Africa? *AIDS* 19(16): 1865-75.

Leroy V (in press). La contraception face au VIH/SIDA dans les pays du Sud : enjeux médicaux, sociaux et comportementaux. In: Sexualité et procréation confrontées au Sida dans les pays du Sud. Paris, France, Les collections du CEPED.

Lewis JJ, Ronsmans C, Ezeh A and Gregson S (2004). The population impact of HIV on fertility in sub-Saharan Africa. *AIDS* 18 Suppl 2: S35-43.

Linkages project (1999). Recommended feeding and dietary practices to improve infant and maternal nutrition. USAID & Academy for Educational Development.

Linkages project (2002). La méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée (MAMA) : une option temporaire de contraception en post-partum pour les femmes qui allaitent. USAID & AED: 94.

Magoni M, Bassani L, Okong P, et al. (2005). Mode of infant feeding and HIV infection in children in a program for prevention of mother-to-child transmission in Uganda. *AIDS* 19(4): 433-7.

Manigart O, Crepin M, Leroy V, et al. (2004). Effect of perinatal zidovudine prophylaxis on the evolution of cell-free HIV-1 RNA in breast milk and on postnatal transmission. *J Infect Dis* 190(8): 1422-8.

Marston M, Zaba B, Salomon JA, Brahmabhatt H and Bagenda D (2005). Estimating the net effect of HIV on child mortality in African populations affected by generalized HIV epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 38(2): 219-27.

Martinson N, Morris L, Gray G, et al. (2004). HIV resistance and transmission following single-dose nevirapine in a PMTCT cohort. Oral communication N°38. *The 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco, USA.

Mbori-Ngacha D, Nduati R, John G, et al. (2001). Morbidity and mortality in breastfed and formula-fed infants of HIV-1-infected women: A randomized clinical trial. *Jama* 286(19): 2413-20.

Méda N, Leroy V, Viho I, et al. (2002). Acceptability and field efficacy of a routine utilisation of zidovudine to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 16(17): 2323-2328.

Mitka M (2002). MTCT-Plus program has two goals: end maternal HIV transmission + treat mothers. *Jama* 288(2): 153-4.

Mohlala BK, Tucker TJ, Besser MJ, et al. (2005). Investigation of HIV in amniotic fluid from HIV-Infected pregnant women at full term. *J Infect Dis* 192(3): 488-91.

Mondot-Bernard J (1981). Fertility and breast-feeding in Africa. *Afr Environ*(14-16): 131-50.

Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. (2003). A Multicenter Randomized Controlled Trial of Nevirapine Versus a Combination of Zidovudine and Lamivudine to Reduce Intrapartum and Early Postpartum Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Infect Dis* 187(5): 725-35.

Msellati P, Newell ML and Dabis F (1995). Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8: 506-510.

Msellati P, Hingst G, Kaba F, et al. (2001). Operational issues in preventing mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1998-99. *Bull World Health Organ* 79(7): 641-7.

MTCT-Plus initiative (2005). <http://www.mtctplus.org/>. Accédé le 5 décembre 2005.

Muro E, Droste JA, Hofstede HT, et al. (2005). Nevirapine plasma concentrations are still detectable after more than 2 weeks in the majority of women receiving single-dose Nevirapine: implications for intervention studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(4): 419-421.

Nagelkerke NJ, Moses S, Embree JE, Jenniskens F and Plummer FA (1995). The duration of breastfeeding by HIV-1-infected mothers in developing countries: balancing benefits and risks. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8(2): 176-81.

Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. (2000). Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *Jama* 283(9): 1167-74.

Nduati R, Richardson BA, John G, et al. (2001). Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomised trial. *Lancet* 357(9269): 1651-5.

Newell ML, Brahmbhatt H and Ghys PD (2004a). Child mortality and HIV infection in Africa: a review. *AIDS* 18: S27-S34.

Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al. (2004b). Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 364(9441): 1236-43.

Nicolosi A, Correa Leite ML, Musicco M, et al. (1994). The efficiency of male-to-female and female-to-male sexual transmission of the human immunodeficiency virus: a study of 730 stable couples. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Epidemiology* 5(6): 570-5.

Obimbo EM, Mbori-Ngacha DA, Ochieng JO, et al. (2004). Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected african children. *Pediatr Infect Dis J* 23(6): 536-43.

Perez F, Mukotekwa T, Miller A, et al. (2004). Implementing a rural programme of prevention of mother-to-child transmission of HIV in Zimbabwe: first 18 months of experience. *Trop Med Int Health* 9(7): 774-83.

Petra study team (2002). Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 359(9313): 1178-86.

Piwoz EG, Creed de Kanashiro H, Lopez de Romana G, Black RE and Brown KH (1995). Potential for misclassification of infants' usual feeding practices using 24-hour dietary assessment methods. *J Nutr* 125(1): 57-65.

Preble E and Piwoz E (1998). HIV and infant feeding: a chronology of research and policy advances and their implications for programs. Academy for Educational Development, the LINKAGES & SARA projects. Washington DC: 28.

Rankin WW, Brennan S, Schell E, Laviwa J and Rankin SH (2005). The stigma of being HIV-positive in Africa. *PLoS Medicine* 2(8): e247.

Richardson BA, John-Stewart GC, Hughes JP, et al. (2003). Breast-milk infectivity in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis* 187(5): 736-40.

Rollins N, Meda N, Becquet R, et al. (2004). Preventing postnatal transmission of HIV-1 through breast-feeding: modifying infant feeding practices. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35(2): 188-195.

Rollins N, Coovadia H, Bland R, et al. (2005). Pregnancy outcomes in HIV infected and uninfected women in rural and urban South Africa. Poster N°TuPp0401. *The 3<sup>rd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*, Rio de Janeiro, Brazil.

Rouet F, Montcho C, Rouzioux C, et al. (2001). Early diagnosis of paediatric HIV-1 infection among African breast-fed children using a quantitative plasma HIV RNA assay. *AIDS* 15(14): 1849-56.

Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, et al. (2004). Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol* 42(9): 4147-53.

Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, et al. (2005). Transfer and Evaluation of an Automated, Low-Cost Real-Time Reverse Transcription-PCR Test for Diagnosis and Monitoring of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in a West African Resource-Limited Setting. *J Clin Microbiol* 43(6): 2709-17.

Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, et al. (2003). Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis* 187(5): 741-7.

Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, et al. (2004). Association of levels of HIV-1-infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission. *J Infect Dis* 190(10): 1880-1888.

Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. (1995). Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol* 142(12): 1330-7.

Royce RA, Sena A, Cates W, Jr. and Cohen MS (1997). Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 336(15): 1072-8.

Sakarovitch C, Msellati P, Leroy V, et al. (2004). Incidence of HIV infection among women in Abidjan, Côte d'Ivoire : estimation from serial antenatal seroprevalence data. Oral communication N°ThOrC1422. *The XV International AIDS conference*, Bangkok, Thailand.

Schmid GP, Buve A, Mugenyi P, et al. (2004). Transmission of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa and effect of elimination of unsafe injections. *Lancet* 363(9407): 482-488.



Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, et al. (1994). Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 343(8913): 1593-7.

Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, et al. (1999). Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 180(1): 93-8.

Semrau K, Kuhn L, Vwalika C, et al. (2005). Women in couples antenatal HIV counseling and testing are not more likely to report adverse social events. *AIDS* 19(6): 603-609.

Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E, et al. (2005a). Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 192(5): 720-7.

Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, et al. (2005b). Highly Active Antiretroviral Therapy Started during Pregnancy or Postpartum Suppresses HIV-1 RNA, but Not DNA, in Breast Milk. *J Infect Dis* 192(5): 713-9.

Shapiro RL, Thior I, Lockman S, et al. (2005c). Breastfeeding with 6 Months of infant zidovudine prophylaxis vs. formula feeding for reducing HIV-1 transmission and infant mortality: a randomized trial in Southern Africa. *The 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston, USA.

Songok EM, Fujiyama Y, Tukei PM, et al. (2003). The use of short-course zidovudine to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus in rural Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 69(1): 8-13.

Spira R, Lepage P, Msellati P, et al. (1999). Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics* 104(5): e56.

Stringer JS, Sinkala M, Maclean CC, et al. (2005). Effectiveness of a city-wide program to prevent mother-to-child HIV transmission in Lusaka, Zambia. *AIDS* 19(12): 1309-15.

Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, et al. (2003). Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet* 362(9391): 1171-1177.

Temmerman M, Quaghebeur A, Mwanyumba F and Mandaliya K (2003). Mother-to-child HIV transmission in resource poor settings: how to improve coverage? *AIDS* 17(8): 1239-42.

Thea DM, Vwalika C, Kasonde P, et al. (2004). Issues in the design of a clinical trial with a behavioral intervention--the Zambia exclusive breast-feeding study. *Control Clin Trials* 25(4): 353-65.

Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, et al. (2005). HAART for the prevention of perinatal HIV transmission in West Africa. *Personal communication*.

Toure H, Tonwe-Gold B, Becquet R, et al. (2005). Adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with HAART in Abidjan Côte d'Ivoire. Oral communication number TuFo0202. *The 3<sup>rd</sup> IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment*, Rio de Janeiro, Brazil.

Udall JN, Colony P, Fritze L, et al. (1981). Development of gastrointestinal mucosal barrier. II. The effect of natural versus artificial feeding on intestinal permeability to macromolecules. *Pediatr Res* 15(3): 245-9.

UNAIDS (2004a). AIDS epidemic update. Geneva, Switzerland, United Nations program on HIV/AIDS.

UNAIDS, WHO and UNICEF (2004b). Epidemiological fact sheets on HIV/AIDS and sexually transmitted infections - 2004 update. Geneva, Switzerland, United Nations program on HIV/AIDS, World Health Organisation & United Nations Children's Fund.

UNICEF (2000). Multiple Indicator Cluster Survey (MICS-2000), Côte d'Ivoire.

UNICEF, WHO and UNAIDS (2004). Les enfants au bord du gouffre en 2004, United Nations program on HIV/AIDS, World Health Organisation & United Nations Children's Fund.

Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, et al. (1991). Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 325(9): 593-8.

Van der Strate BW, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC and Meijer DK (2001). Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Res* 52(3): 225-39.

Van der Straten A, King R, Grinstead O, Serufilira A and Allen S (1995). Couple communication, sexual coercion and HIV risk reduction in Kigali, Rwanda. *Aids* 9(8): 935-44.

Verani A and Lusso P (2002). Chemokines as natural HIV antagonists. *Curr Mol Med* 2(8): 691-702.

Victora CG, Smith PG, Vaughan JP, et al. (1987). Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 2(8554): 319-22.

Vyankandondera J, Luchters S, Hassink E, et al. (2003). Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA-study). Oral communication N°LB7. *The 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*, Paris, France.

Wahl SM, McNeely TB, Janoff EN, et al. (1997). Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in mucosal fluids inhibits HIV-I. *Oral Dis* 3 Suppl 1: S64-9.

Welffens-Ekra C, Desgrees-du-Lou A, Leroy V and Dabis F (2001). L'inégalité homme-femme face au SIDA. In: *Le SIDA au féminin*. Paris, Doin: 242.

WHO (1991). Indicators for assessing breast-feeding practices : report of an informal meeting. Geneva, Switzerland, World Health Organisation.

WHO and UNICEF (1993). Breastfeeding counselling, a training course. Geneva, Switzerland & New York, USA, world Health Organization & United Nations Children's Fund.

WHO, UNICEF and UNAIDS (1998a). HIV and infant feeding: a review of HIV transmission through breastmilk. Geneva, Switzerland, World Health Organisation, United Nations Children's Fund & United Nations program on HIV/AIDS.

WHO, UNICEF and UNAIDS (1998b). HIV and infant feeding: a guide for health care managers and supervisors. Geneva, Switzerland, World Health Organisation, United Nations Children's Fund & United Nations program on HIV/AIDS.

WHO (1999). Integration of vitamin A supplementation with immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 74(1): 1-6.

WHO and UNAIDS (2000). WHO/UNAIDS hail consensus on use of cotrimoxazole for prevention of HIV-related infections in Africa. Geneva, Switzerland, World Health Organisation & United Nations program on HIV/AIDS.

WHO and UNICEF (2003). Global strategy for infant and young children feeding. Geneva, Switzerland, World Health Organisation & United Nations Children's Fund.

WHO (2004). Antiretroviral drugs for treating pregnant women and prevention HIV infection in infants: guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. WC/503.2. Geneva, World Health Organisation: 50.

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality (2000). Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet* 355(9202): 451-455.

WHO Working Group on Infant Growth (1995). An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. WHO Working Group on Infant Growth. *Bull World Health Organ* 73(2): 165-74.

Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. (1999). Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 353(9155): 781-785.

Willumsen JF, Filteau SM, Coutsoadis A, et al. (2003). Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS* 17(3): 407-14.